

# ACTA

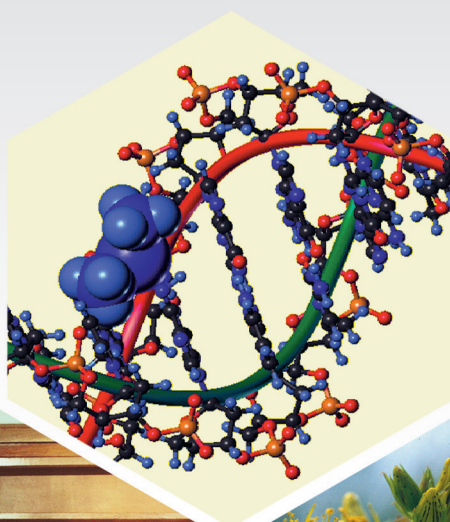
## PHARMACEUTICA HUNGARICA

# 2.

## 2009

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

APHGAO 79, (02) 45-92. (2009)





# ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

*Főszerkesztő:*

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.  
Tel.: 217-0891;  
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

*Felelős szerkesztő:*

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,  
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.  
Tel.: 217-0927;  
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

*A szerkesztőbizottság tagjai:*

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,  
Tóthfalusi László

*A szerkesztőség címe – Correspondence:*

Acta Pharmaceutica Hungarica  
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

*A főszerkesztő munkatársa:*

Hankó Zoltán MGYT,  
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.  
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

---

## TARTALOM

<i>Klausz Gabriella, Keller Éva, Róna Kálmán: Abúzuszszeresek hajból történő meghatározása GC/MS módszerrel</i>	47
<i>Benkő Ria, Matuz Mária; Hajdú Edit, Pető Zoltán, Hegedűs Ágnes, Bogár Lajos, Soós Gyöngyvér: A gyógyszerészek szerepvállalása a kórházak és intenzív osztályaik antibiotikumokkal kapcsolatos tevékenységében</i>	57
<i>Inotai András, Kaló Zoltán, Mészáros Ágnes: Egészség-gazdaságtani modellek szerepe a döntéshozatal előkészítésében</i>	63
<i>Matuz Mária, Benkő Ria, Doró Péter, Hajdú Edit, Soós Gyöngyvér: Támogatás nélküli antibiotikum fogási adatok elemzése és értelmezése</i>	70
<i>Gál Adrienn, Kolarovszki-Sipiczki Zoltán, Gálik Márta, Ducza Eszter, Minorics Renáta, Klukovits Anna, Falkay György, Gáspár Róbert: Az ARC 239 hatása a miometrium és a cervix működésére patkányban, in vitro</i>	75
<i>Füredi Petra, Pápai Katalin, Budai Marianna, Ludányi Krisztina, Antal István, Klebovich Imre: Fluorokinolonok in vivo étel-interakciós vizsgálatai</i>	81
<i>Horgos József, Bartus Gábor, Szenté Virág, Hankó Balázs, Zelkó Romána: A gyógyszerhamisítás, mint egészséget veszélyeztető világjelenség</i>	88

## CONTENTS

<i>Klausz, G., Keller, É., Róna, K.</i> : Hair analysis of abused drugs with gas-chromatography mass spectrometry .....	47
<i>Benkő, R., Matuz, M., Hajdú, E., Pető, Z., Hegedűs, Á., Bogár, L., Soós, Gy.</i> : The participation of pharmacist in antibiotic related activities of Hungarian hospitals and intensive care units .....	57
<i>Inotai, A., Kaló, Z., Mészáros, Á.</i> : Decision analytic modeling and their impact on health care decision making .....	63
<i>Matuz, M., Benkő, R., Doró, P., Hajdú, E., Soós, Gy.</i> : Analysis and interpretation of non-reimbursed antibiotic use data in Hungary .....	70
<i>Gál, A., Kolarovszki-Sipiczki, Z., Gálik, M., Ducza, E., Minorics, R., Klukovits, A., Falkay, G., Gáspár, R.</i> : The effect of the ARC 239 on the myometrial and cervical action in the rat, <i>in vitro</i> .....	75
<i>Füredi P., Pápai K., Budai M., Ludányi K., Antal I. and Klebovich I.</i> : <i>In vivo</i> effect of food on absorption of fluoroquinolones .....	81
<i>Horgos, J., Bartus, G., Szente, V., Hankó, B., Zelkó, R.</i> : Counterfeiting of medicines, as a life threatening world tendency .....	88

Acta Pharmaceutica Hungarica: [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)

---

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata  
 Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: [szerkesztoseg@mgyt.hu](mailto:szerkesztoseg@mgyt.hu)  
**Felelős kiadó: Prof. Dr. Klebovich Imre**  
 Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással  
 az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.  
 MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530  
 Adószám: 19000754–2–42  
 Előfizetési díj egész évre: 5133 Ft + 257 Ft áfa  
 Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 1000 db  
 Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*  
 Sokszorosítás: Arrabonaprint & Partners Zrt. (Felelős vezető: Ványik László)  
**Index: 25 101**

## Abúzussszerek hajból történő meghatározása GC/MS módszerrel

KLAUSZ GABRIELLA, KELLER ÉVA, RÓNA KÁLMÁN\*

Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézet  
Budapest, Üllői út 93. – 1091  
Levelezési cím: e-mail: rona@igaz.sote.hu

### Summary

Klausz, G., Keller, É., Róna, K.: *Hair analysis of abused drugs with gas-chromatography mass spectrometry*

Beside the traditionally used body-fluids, defining the abuse-material by the use of hair samples is more and more widespread in the forensic toxicological practice. Using the hair allows the retrospective examination of the abuse-material, and due to the sensitive measuring technics, even one-time use can be proven. A further possibility is the segment-analysis which allows investigation of the abuse-history retroactive for months depending on the length of the hair. The quantitative parameters of the abuse can not always be estimated precisely since the details of the build-up in the hair are complicated and are not clear even today. Furthermore, the sampling, sample preparation and the measuring method will all influence the results.

Our paper reviews the opiates, cocaine, amphetamine derivatives, cannabinoids, alcohol-consumption markers and the frequently found drugs in the forensic toxicology as determined by using hair samples.

**Keywords:** hair analysis, drugs of abuse, forensic toxicology, chromatography, GC/MS.

### Összefoglaló

A hagyományosan használatos testfolyadékok mellett az abúzussszerek hajból történő meghatározása egyre nagyobb hangsúlyt kap az igazságügyi toxikológia gyakorlatában. A haj lehetőséget ad az abúzus retrospektív vizsgálatára, de az érzékeny mérési módszereknek köszönhetően akár az egyszeri használat is bizonyítható. További lehetőség a szegmentanalízis, melynek segítségével az abúzustörténet a haj hosszától függően több hónapra visszamenőleg vizsgálható. Az abúzus mennyiségi paraméterei nem minden esetben becsülhetők pontosan, mivel a hajba való beépülés mechanizmusa összetett és ma sem teljesen tisztázott, ezen kívül a mintavétel, mintaelőkészítés és a mérési módszer is befolyásolja az eredményt. Közleményünkben az opiátok, a kokain, az amfetaminszármazékok, a kannabinoidok, az alkoholfogyasztás markerei és az igazságügyi toxikológiában gyakori gyógyszerek hajból történő meghatározását tekintjük át.

**Kulcsszavak:** hajanalízis, abúzussszerek, igazságügyi toxikológia, kromatográfia, GC/MS

### Történeti áttekintés

Az első irodalmi utalást méreg hajból történő kimutatására Casper „Praktisches Handbuch der Gerichtlichen Medizin” c. 1858-ban megjelent könyvében találjuk, ahol arzén kimutatásáról számol be egy 11 év után exhumált személy hajából [1]. 1954-ig kellett várni szerves moleku-

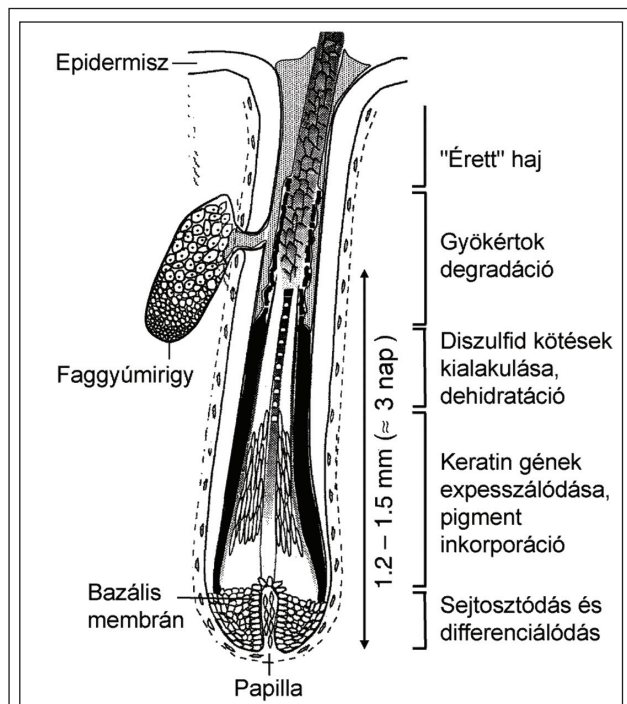
la kimutatásával foglalkozó első közleményre: Goldblum tengerimalacok bőrében és szőrében barbiturát-koncentrációkat mért, melyeket a szer indukálta dermatitisszel hozott összefüggésbe [2]. Érdekesség kedvéért megjegyezzük, hogy a közismerten morfinista angol költő John Keats hajából 170 évvel a halála után is lehetett opiátokat kimutatni.

### Rövidítések:

- GC/MS – Gas Chromatography-Mass Spectrometry
- LC/MS – Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
- FAEE – Fatty Acid Ethyl Ester
- TFA – Trifluoecetsav-anhidrid
- PFPA – Pentafluoropropionsav-anhidrid
- LLE – Liquid-Liquid Extraction
- SPE – Solid Phase Extraction
- SPME – Solid Phase Microextraction

- DAD – Diode Array Detector
- MAM – Monoacetil-morfin
- CBN – Kannabinol
- CBD – Kannabidiol
- THC – Tetrahydro-kannabinol
- MSTFA – N-metil-N-(trimetilszilil)-trifluoroacetamid
- BSTFA – N,O-bis(trimetilszilil)-trifluoroacetamid
- MBTFA – N-metil-bisz(trimetilszilil)-trifluoroacetamid
- DFSA – Drug Facilitated Sexual Assault





1. ábra: A haj növekedése. Forrás: Pragst et al.: State of art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse

Csak az 1980-as évektől tartják a hajanalízist a vizeletből történő mérés alternatívájának, ekkortól váltak ugyanis szélesebb körben elérhetővé az egy-egy vegyületre igen alacsony kimutatási határral rendelkező tömegspektrometriás detektálással kapcsolt analitikai rendszerek, mint a gázkromatográfia-tömegspektrometria (GC/MS), később a folyadékkromatográfia-tömegspektrometria (LC/MS), melyek a retenciós adatokon túl a vegyületek tömegspektrumát is megadják, ezáltal ujjlenyomat-szerűen azonosítva a mérendő komponenseket.

A közlemények többsége a különféle gyógyszerek, illetve a jelentősebb kábítószeres kimutatásával foglalkozik. Az utóbbi évtizedben került előtérbe a krónikus alkoholfogyasztás markereinek (pl: zsírsav-etil-észterek, etil-glükuronid) meghatározása. Napjainkban a gyógyszer hatása alatt elkövetett rablások vagy szexuális bűncselekmények (DFSA – Drug Facilitated Sexual Assault) bizonyításában kap különös jelentőséget a hajból történő analízis.

### A haj, mint biológiai mátrix

A haj (szőr) a bőr függeléke, a szőrtüszőből nő ki. A hajszál két miriggyel áll szoros kapcsolatban: a faggyúmiriggyel és egy olajos váladékot termelő apokrin miriggyel, melynek szerepe kevésbé tisztázott: annyi ismert, hogy váladéka bakteriális bontás hatására testszagot eredményez.

A hajhagyma szövete osztódó és növekvő sejtekből áll, melyek növekedés közben felfelé nyomulva differenciálódnak és melanint, illetve keratint termelnek. A melanin a haj pigmentje, mely a sejten belül tirozinból képződik. A keratin nagy kén-tartalmú fehérje, mely hosszú szálakat alkot. Amikor a keratinizáció megkezdődik, a sejt elveszíti magját, víztartalma lecsökken. A keratin keresztkötéseket hoz létre más fehérjékkel egy denz, kemény struktúrát eredményezve (1. ábra).

Az emberi haj típusa 3-féle lehet:

1. finom szerkezetű, kis belső átmérőjű, alig pigmentált típus, amely a látszólag csupasz részeket borítja a testen, mint a homlok vagy a szemhéj;
2. terminális haj: nagyobb belső átmérőjű, pigmentált típus, amely a test „hajás” részeit alkotja, megtalálható a skalpon, az arc alsó részén, az állkapcsán, a hónaljon, vagy a szeméremtájékon;
3. intermedier típus: közepes hosszúság és vastagság jellemzi, megtalálható felnőttkorban a lábon és a karon.

A hajszálak száma felnőtt korban kb. 5 millió, melyből 1 millió a fejen található. Növekedése meghatározott séma szerint zajlik, amely függ a hajszál elhelyezkedéstől, a tüsző típusától, illetve a kortól (pubertás előtt vagy után) és a nemtől. A hajszál intenzív növekedése után egy rövid katagén fázis következik, a sejtosztódás megáll, a szál keratinizálódik, a hajhagyma degenerálódik, a tüsző mérete csökken, majd a hajszál a telogén fázisba kerül, ekkor már húzással könnyen eltávolítható. Az utolsó fázis hossza scalp esetében mindössze 10 hét, de testszőrzet esetén akár a 2-10 évet is elérheti. Az egyes testtájakon a növekedési fázisban lévő hajszálak aránya a telogén fázisban lévőkhöz képest különböző: a scalp esetén a növekedési fázisban lévő hajszálak aránya kb. 85%.

A haj növekedési sebessége átlagosan 0,3-0,4 mm/nap (~1 cm/hónap). A scalp hátsó (vertex) régiójában a hajnövekedési ráta átlagosan 0,44 mm/nap férfiak, illetve 0,45 mm/nap nők esetében, ez a korral csökken. Megemlítenéd, hogy a kaukázusi rassz haja gyorsabban nő, mint az ázsiaié [3].

### Abúzussszerek bejutása a hajba

Abúzussszerek a hajba alapvetően három úton juthatnak be: kontaminációval a külső környezetből, illetve verejtékből, vagy a növekvő hajszálat ellátó érből történő diffúzióval. A beépülés mechanizmusa még nem teljesen tisztázott.

Az egyik legkorábbi elmélet szerint a melanin poliionos szerkezete révén elektrosztatikus és ionos kötést képes létesíteni bizonyos vegyületekkel [4, 5]. Ez a teória jól használható például amfetamin-származékok esetében, melyeknek szerkezete a melanin prekursor tirozinhoz hasonló.

Albínó állatok szőréből is sikerült abúzuszszerket kimutatni, ezt egyes szerzők a cisztein SH csoportjával való keresztkötés kialakulásával magyarázzák. Normális esetben ezek a csoportok S-S kötések kialakításával a fehérjestruktúrát stabilizálják [3]. Más szerzők szerint az inkorporációhoz három tulajdonság szükséges: melanin affinitás, bázicitás és lipofilitás [6]. Ezen faktorok szükségességét támasztja alá például a kokain és a 6-acetil-morfin, melyek nagyobb lipofilitásuk miatt jobban inkorporálódnak a hajba, mint a morfin és a kokain metabolit benzoilekgonin [7, 8]. A külső kontaminációnak a szippantással, illetve dohányzás útján alkalmazott szereknél (marihuána, kokain) van jelentősége. Mivel a haj igen porózus, tömegének 12-18%-át is képes abszorbeálni [3]. Az abúzuszszer hajba történő bejutási módjait a 2. ábra foglalja össze.

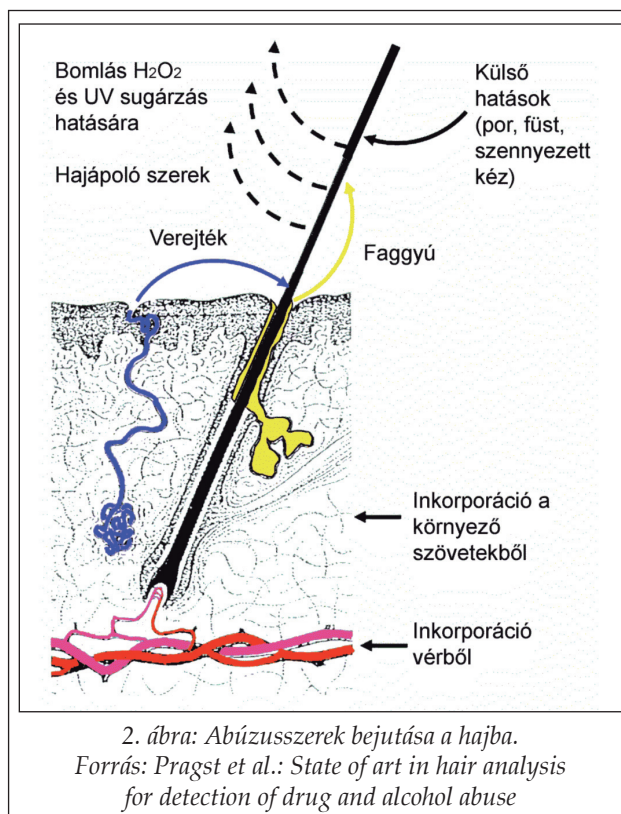
Japán szerzők egy amfetaminnal végzett állatkísérlet során azt tapasztalták, hogy az alkalmazott dózis és a mért koncentráció között nincsen egyértelmű kapcsolat. A kannabinoidok esetében is fennáll ez a jelenség: a lipidoldékonyság és a redisztribúció miatt ezen vegyületek exkréciója sokkal elhúzódóbb, így ez a módszer nem használható az utolsó fogyasztás időpontjának becslésére [3].

### Stabilitás

A hajba jutott abúzuszszer stabilitását számos hatás, pl. a kozmetikai kezelések is befolyásolják. Különösen a festés, szőkítés és dauer hatásait vizsgálták. Pötsch és Skopp szerint a szőkítés ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), a tartós hullám ( $\text{NH}_3$ ), illetve az UV-sugárzás is jelentősen csökkenti a haj ópiát tartalmát [9, 10]. Más szerzők szerint a hajszőkítés nagyobb koncentrációscsökkenést okoz, mint a festés, ami könnyen belátható, mert a hajfestékek kevesebb  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ot tartalmaznak, mint a szőkítésszerek [11].

### Mintavétel

A Society of Hair Testing (SoHT) ajánlása [12] szerint a minta gyűjtése a scalp vertex posterior régiójáról történjen, mert itt a legkisebb a hajnövekedési ráta variabilitása, a növekedő fázisban lévő hajszálak száma pedig nagyrészt állandó (85%) és kevésbé be-



folyásolja a kor vagy a nem [3]. Amennyiben kopasz személyről van szó, a fanszőrzet gyűjtése is szóba jöhet, azonban a legjobb alternatíva – amennyiben férfiről van szó – a szakállminta gyűjtése, mert a szakáll növekedési rátája hasonló a hajéhoz [13].

A vágást a fejbőrhez a lehető legközelebb kell megejteni. A mintavételnél az elvégzendő vizsgálatok számát figyelembe kell venni: egy analízishez az analitikai módszertől függően 100-200 mg haj szükséges. A levett hajmintát célszerű összekötni, megjelölve ezzel a fejbőrhez közelebbi végét, majd az utólagos kontamináció megelőzése végett a mérésig alufóliába vagy papírba csomagolva tárolni.

### Mintaelőkészítés

Az analízis a felület dekontaminálása érdekében többszöri mosással kezdődik, amihez vizet, különböző polaritású szerves oldószereket (pl.: acetont, petrolétert, metanol, hexán) és detergenset (pl.: 0,1%-os Na-dodecil-szulfát) használnak, hogy a rátapadt zsírt és egyéb szennyeződések, hajápolószereket eltávolítsák.

Nem megfelelő mosási eljárásnál fennáll a lehetőség, hogy nemcsak a felületen adszorbeálódott, hanem a hajba inkorporálódott szer is a sérült kutikulán keresztül eltávolításra kerül. Ezt követően a hajminta aprítása következik (<1 mm darabokra), mely

történhet ollóval vagy golyós malomban. Az aprítást követi az analizálandó mennyiség bemérése.

Ha a meghatározás célja az abúzuszosok időbeni felderítése, akkor a hajminta 1-1,5 cm-es szegmenseit külön-külön analizálják, egy-egy szegmens egy hónapnak felel meg.

#### *Kinyerési módszerek, feltárás*

A meghatározandó vegyület hajból történő kinyerése annak kémiai tulajdonságától függően történhet savas vagy lúgos feltárással, szerves oldószeres extrakcióval és enzimikus kezeléssel.

Lúgos feltárásnál a hajmintát éjszakára 0,1-2,5 M NaOH-oldatban áztatják, majd centrifugálják és a felülúszó kémhatását pH 9-re állítva tovább tisztítják. Ez a módszer alkalmas lúgos közegben stabil szerek, pl: morfin, amfetamin-származékok és kannabinoidok meghatározására. Savas feltáráshoz 0,1-0,6 M sósavat vagy 0,05 M-os kénsavat alkalmaznak. A módszerek hatásfoka javítható enyhe hőkezeléssel és ultrahangfürdő használatával.

Az enzimikus feltárást  $\beta$ -glükuronidáz / aril-szulfatáz [14], proteináz K [15], proteáz E [16] enzimekkel végzik, melyekkel a hajstruktúra degradálható. A módszer alkalmazható érzékeny vegyületek, mint kokain, heroin, 6-monoacetyl-morfin meghatározása esetében.

Néhány szuperkritikus fluid extrakciós módszer is található az irodalomban, melyet  $\text{CO}_2$ -dal végeznek 300 bar nyomáson és 60 °C-on, poláris módosítóként vizet, etil-acetátot vagy izopropanolt alkalmazva. A gyors extrakció, jó hatásfok és automatizálhatóság ellenére magas költségei miatt nem terjedt el [17].

#### *Kinyerési módszerek, tisztítás*

A hajból történő feltárást további tisztítás és dúsítás követi, mely történhet folyadék-folyadék extrakcióval (LLE), szilárdfázisú extrakcióval (SPE) és az utóbbi évtizedben elterjedően lévő szilárdfázisú mikroextrakcióval (SPME).

Az LLE során a meghatározandó vegyületeket a vizes feltáró folyadékból nem elegendő szerves oldószerrel nyerik ki. A meghatározandó vegyület ionizációját a pH megfelelő beállításával visszaszorítják, így növelhető az oldhatósága a szerves fázisban. Savak esetében általában pH 2-3, míg bázisoknál pH 10-11 körüli értékeket használnak.

Az SPE során gyakran alkalmaznak extrakciós korongokat. A gyakorlati megvalósítás nem különbözik az SPE megszokott négy alapvető lépésétől:

az első egy nedvesítő kondicionálás, a második a folyadékminta felvitele, a harmadik mosás puffer oldattal vagy oldószerrel a szennyező anyagok eltávolítása céljából, végül a negyedik lépés a meghatározandó anyagok leoldása. A folyamat könnyen automatizálható.

Az SPME esetében az extrakciót egy néhány centiméter hosszúságú kvarcszál segítségével végzik, melynek felületén 5-10  $\mu\text{m}$  vastag megosztófolyadék van. Mintavételkor a szálát bele kell tartani a vizsgálandó folyadékba (direkt immerziós technika – DI-SPME) vagy a minta feletti gőztérben adott ideig inkubálni (head-space technika – HS-SPME). A megosztási egyensúly beállítását követően a szál a GC injektorába helyezhető, ahol a komponensek pillanatszerűen deszorbeálódnak. A módszer előnyei a kis mintaelőkészítési igény és az elérhető alacsonyabb kimutatási határ [18]. A meghatározandó vegyület polaritásától függően választható többféle polaritású és filmvastagságú bevonattal készült szál, leggyakrabban a polidimetilsziloxán/divinilbenzol bevonattal ellátottakat alkalmazták. E technika hatékonyabb változata a HS-SPDE (Head space solid phase dynamic extraction), ahol a gázfázis szorbenssel borított fém kapillárison áramlik keresztül, amely több ciklusban végezhető. Előnye az SPME törekeny szálával szemben a robosztusság [19].

Mivel az elérendő kimutatási határ kicsi, az LLE és SPE esetében az extrakciót a szerves fázis bepárlása követi, majd a bepárlási maradék visszoldása, illetve – ha szükséges – származékképzési reakció elvégzése.

#### **Műszeres mérés**

Az abúzuszosok meghatározására a tömegspektrometriás detektálással kapcsolt kromatográfiás módszerek a legelterjedtebbek.

A hajanalízis nemzetközi gyakorlatában többségben GC/MS készüléket használnak, amelynek előnye a kapilláris GC nagy felbontása és az elektron ütköztetési ionizáció (EI) eredményeképpen létrejövő ujjlenyomatszerű tömegspektrum. A mennyiségi meghatározás szelektív ionkövetéses (SIM) üzemmódban történik, mellyel a kimutatási határ (LOD) tovább csökkenthető. Az analízátor döntő többségben kvadrupól, ritkábban ioncsapda. A belső standard általában a vizsgálandó vegyület deuterált származéka.

A kimutatási határ a legtöbb abúzusosra általában 0,03 ng/mg körüli érték. Pozitív vagy



I. táblázat

Illegális heroin használók statisztikai értékelése Jurado és Saub szerint [20]

	Hajban mért koncentráció (ng/mg)		Interpretáció
	6-monoacetil-morfin	morfin	
Cut off	0,1	0,1	
Átlag	7,2	3,7	
Minimum	0,0	0,0	
25%	1,3	0,9	Alacsony $\updownarrow$
Medián	3,3	1,9	Közepes $\updownarrow$
75%	6,3	4,1	Magas $\updownarrow$
Maximum	65	54	

negatív kémiai ionizáció alkalmazásával az LOD tovább csökkenthető, például benzodiazepin származékok, vagy az alkohol marker etil-glükuronid esetében 0,2-15 pg/mg koncentrációt is el lehet érni [17]. Az elválasztást a legtöbb meghatározásnál apoláris 5% fenilmetilsziloxán állófázisú kapilláris kolonnával végzik.

A nem gázkromatografálható vegyületek egy része származékképzéssel (ált. acilezéssel vagy szililezéssel) gázkromatográfiás meghatározásra alkalmassá válhat, ha ez nem lehetséges, folyadékkromatográfiás elválasztás alkalmazható tömegspektrometriás detektálással.

Napjainkban ezen elválasztástechnikai rendszerek tandem tömegspektrométerrel kapcsolt készülékei is elterjedtek (GC/MS-MS, LC/MS-MS), amelyekkel kevesebb minta előkészítéssel a kimutatási határ még tovább csökkenthető.

#### Az eredmények interpretálása, minőségbiztosítás

Hajból történő kvantitatív meghatározás minőségbiztosítása a vérből és vizeletből való mérésnél jóval bonyolultabb. Az interpretáláshoz számos faktort kell figyelembe venni, mint hajnövekedés variabilitása, az inkorporáció komplex mechanizmusa, a pigmentáltság, az esetleges külső kontamináció vagy a stabilitás. Ezen kívül a mintavétel helye, minta-előkészítés és a mérési módszer is befolyásolja az eredményt.

Általános irányelveként alkalmazhatók a Food and Drug Administration (FDA), a Gesellschaft für Forensische und Toxikologische Chemie (GTFCh), illetve a World Anti Doping Agency (WADA) ajánlásai. A műszeres mérést tekintve ezek az ajánlások GC esetén a retenció idő maximum 0,5-2%-os

eltérését engedik meg a referencia vegyülethez viszonyítva (HPLC esetében: 2-5%), MS detektálást alkalmazva a SIM üzemmódban analátonként legalább három, arra jellemző fragmens mérését írják elő. Az m/z eltérés a referencia vegyülethez viszonyítva maximum 10-20% lehet. Hasonlóak a kritériumok pozitív vagy negatív kémiai ionizáció alkalmazása esetén is.

Napjainkig sem alakult ki egyetértés a dekontamináció és az extrakció módszereit illetően. A szakirodalomban egyetértés mutatkozik, hogy a kvantifikálás belső standard (ami lehetőleg az analát deuterált megfelelője) módszerrel történjen. (A haj egy szilárd, heterogén mátrix, a kalibráció meglehetősen komplikált: ismert mennyiség addíciónálása vak minta extraktumához nem modellezi a valódi mintát, ahol a vegyület a haj növekedése során a mátrixban inkorporálódott.) Továbbá minden meghatározáskor szükséges negatív és pozitív hajminták mérése is. Abúzuszszerektől mentes hajmintát több személytől kell gyűjteni, és a dekontaminált, aprított mintákat homogenizálni. Pozitív minták gyűjtése problematikusabb, szerencsére több cég kínál „poolozott” pozitív hajmintákat. Fokozottan célszerű nemzetközi körmérésbe való csatlakozás hajminta vizsgálatával foglalkozó toxikológiai laboratóriumok esetében.

Ahogy a vérből és vizeletből történő kábítószer meghatározásnál, a hajból történő mérésnél is szükséges a pozitív és negatív esetek közötti vízválasztóként használatos cut-off értékek megadása. Ezen értékek függnek a vizsgált vegyülettől és az alkalmazott analitikai módszertől, megadásuk számos mérés statisztikai feldolgozása után lehetséges [17]. Ezen a területen sem alakult ki egységes nézet, a heroin-metabolitok esetében egy példát mutatunk be az I. táblázatban.

## Abúzusszerek meghatározása

### Ópiátok meghatározása

Az első kromatográfiás morfin meghatározást hajból 1986-ban Marigo végezte, ahol lúgos hidrolízist követő HPLC elválasztást alkalmazott fluorimetriás detektálással [21]. GC/MS meghatározást először Goldberger írt le 1991-ben, aki 20 heroinista személy hajmintáját vizsgálva megállapította, hogy az átlag heroin koncentráció 0,17 ng/mg, a 6-monoacetil-morfin (MAM) metabolit pedig 0,9 ng/mg [22]. Nakahara szerint a legjobb visszanyerés 1 órás 100 °C-on történő 10%-os sósavas hidrolízissel érhető el. Kísérletében majmokat vizsgálva azt találta, hogy a heroinnal kezelt állatok szőrének morfin szintje hatszor nagyobb, mint a morfínnal kezelt állatoké [23].

Pötsch szerint az ópiátok különösen érzékenyek külső beavatkozásokra. *In vitro* vizsgálatában azt találta, hogy a kozmetikai beavatkozások (festés, szőkítés) illetve UV-sugárzás hatására a haj ópiát szintje drámaian csökken [9].

Edder alkalmazott először szuperkritikus fluid extrakciót opiátok meghatározásához. Szuperkritikus fluidumként CO<sub>2</sub>-t használt, melyhez poláris módosítóként vizet, metanolt és trietilamint adva érte el a legjobb extrakciós hatásfokot. Ezzel a módszerrel heroint, MAM-t, morfint és methadont határozott meg egy mérésből [24].

Poletini 1997-es munkájában 3 ismert mintaelőkészítési módszert hasonlított össze: 2 M NaOH-os feltárás 80 °C-on 1 órán át, inkubáció 0,1 M sósavval 45 °C 18 órán át, végül metanolos inkubáció 37 °C-on 18 órán keresztül. Ezután mindhárom esetben a pH-t 7-8-ra állítva a felülúszót SPE oszlopon tisztította, majd MSTFA-dal szililezett. Az elválasztás HP-Ultra 2 kolonnán történt (12 m x 0,2 mm, 0,33 μm). Megállapította, hogy a legjobb eredmény a lúgos feltárással érhető el [25].

Ismert, hogy mákfogyasztást követően a vizelet ópiát „pozitivitást” mutat, ezért felvetődik a kérdés hogy a haj alkalmas-e az abúzus kizárására: Goldberger nem, Sachs csak nyomnyi mennyiségű morfint talált 3 napon át legalább 250 g mákot fogyasztó személyek hajában [26, 27]. Ilyen esetekben tehát a haj vizsgálatával az abúzus kizárható.

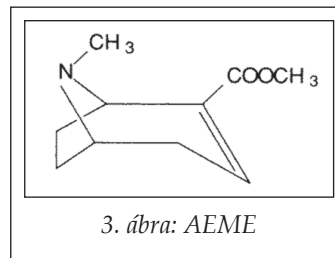
### Kokain meghatározása

Japán szerzők szerint az abúzusszerek közül a kokain rendelkezik a legnagyobb melanin affinitással [28]. Reid és munkacsoportja megállapította, hogy a

kokain és a fő metabolit benzoilekgonin inkorporálódási tendenciája a következő: szőke < barna < fekete haj [29]. A nagy melanin affinitással magyarázható Kidwell és Blank megállapítása, hogy külső kontamináció esetében kis mennyiségű abúzuszer a mátrixba penetrálódni képes [30]. Ezt támasztja alá Smith munkája is, melyben kokaint használó szülők kisgyermekének haját vizsgálva a szert többszöri mosás után is ki tudta mutatni. A szerző a kisgyermek abúzusát kizártnak tartotta [31].

Montagna és mtsai 2000-ben megjelent munkájukban ismertetik a kokain és ópiátok szimultán meghatározását olyan jogosítványt kérelmező személyek hajából, akik korábban bizonyított droghasználók voltak. 50 mg dekontaminált és aprított hajmintát egy éjszakán át 45 °C-on 0,1 M sósavban inkubáltak. Másnap a pH-t 7-re állították 1 M NaOH-dal és 1 ml 0,1 M foszfát puffert adtak hozzá. Centrifugálás után a felülúszót Bond Elut cartridge-ra vitték fel, melynek kondicionálását 2 ml metanollal és 2 ml 0,1 M (pH 7) foszfát pufferrel végezték. A minta felvitele után a töltetet 2 ml vízzel, 3 ml 0,1 M sósavval, és 5 ml metanollal mosták. A leoldást diklórmetán és izopropanol (8:2 v/v) elegyével végezték, amely 2% NH<sub>4</sub>OH-t tartalmazott. A bepárlás után a származékképzéshez MSTFA-ot használtak (50 μl), 75 °C 15 percig. 1 μl-t injektáltak a GC/MS készülékbe splitless üzemmódban. Az elválasztás HP Ultra-2 oszlopon történt (12 m x 0,2 mm x 0,33 μm). A belső standardok itt nem analátok deuterált megfelelői voltak, hanem szkopolamin és nalorfin [32].

A crack-et szívó kábítószerélvező a többi kokain fogyasztótól megkülönböztethető, ha a hajban a kokain pirolízis terméke, az anhidro-ekgoninmetil-észter (AEME) is jelen van (3. ábra). Kintz kimutatta, hogy a vizsgált crack fogyasztók AEME szintje 0,2-2,4 ng/mg között változott [33].



### Amfetamin-származékok meghatározása

Az amfetaminabúzus tanulmányozására Japán kivételesen alkalmas, mivel a jelenleg is tartó második amfetaminhullám sajátossága, hogy – szemben az egyesült államokbeli abúzus szokásokkal – az amfetamin használata nem társul más drogok fogyasztásával. Nem véletlen tehát, hogy az amfetaminszármazékok hajból történő meghatá-

rozásával foglalkozó közlemények jelentős része japán szerzőktől származik. A vegyületeket napjainkban döntő többségben GC/MS módszerrel mérik, 5% fenilmetilsziloxán tartalmú kapilláris kolonnával.

A vizsgálatok célpontja a legtöbb esetben az MDMA (extasy), az amfetamin és a metamfetamin. Az 1990 előtti közleményekben általában savas vagy bázikus feltárást használtak, azt követően folyadék-folyadék extrakcióval, vagy szilárd-fázisú extrakcióval tisztították a mintát, végül trifluorecetsav-anhidriddel (TFA) acilezték. A TFA-val végzett derivatizáció specifikusabb tömegspektrumot ad, de stabilitás szempontjából jobbnak bizonyult a propionsav-anhidriddel végzett származékkészítés.

Kintz és Cirimele szerint lúgos feltárással jobb visszanyerés érhető el, mint a többi feltárási módszer esetében [34].

Mushoff és munkacsoportja érdekes származékképzési módszert írt le amfetamin meghatározására. A haj feltárási utáni oldószeres extraktumból SPME-val vonja ki a vegyületet, majd a szálon közvetlenül végzi a származékképzést MBTFA gőztérébe tartva. Sajnos a technika rutinszerűen nem ki-fizetődő, mivel a származékképző a szál bevonatát károsítja, így ezzel a módszerrel a meglehetősen drága SPME szál csak néhány mérés elvégzésére volt alkalmas [35].

Érzékeny amfetamin és metamfetamin meghatározást írt le Nishida: a hajmintát 1 M NaOH-dal 70 °C-on tártá fel, majd a derivatizálást propilkloroformáttal a vizes kivonatban közvetlenül („one-pot”) végezte,

végül a keletkezett propoxikarbonil-származékot HS-SPME-val vonta ki. Belső standardként pentadeuterált metamfetamint alkalmazott. Az elválasztás ez esetben is 5% fenilmetilsziloxán tartalmú kolonnán történt [36].

Koreai szerzők a haj, szakáll és szeméremszőrzet metamfetamin koncentrációi közötti korrelációt vizsgálva megállapították, hogy a szeméremszőrzet és a szakáll metamfetamin szintje mindig magasabb, mint a hajban mért koncentráció, ami a különböző telogén és anagén fázisban lévő hajszálak arányával magyarázható. A szerzők savas feltárást követően a származékképzést trifluorecetsav-anhidriddel (TFA) végezték [13].

Kikura és munkacsoportja állati modellt használva vizsgálta az amfetamin-származékok hajba való inkorporálódási tendenciáját. Azt találták, hogy a metiléndioxi-csoport jelenléte az aromás gyűrűn jelentősen növeli az inkorporálódási hajlandóságot.

#### Kannabinoidok meghatározása

Az abúzuszszeresek közül a kannabinoidok hajból történő meghatározása a legnehezebb a mérendő kis koncentrációk és a jelentős külső kontamináció miatt.

Két munkacsoport szinte egy időben számolt be először e szerek hajból történő GC/MS meghatározásáról. Mindkettő egy rendszerben határozta meg a tetrahidrokannabinolt (THC) és a fő metabolitot, a 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9-karbonsavat. A feltárást lúgos körülmények között végezték, származékképző reagensként pentafluoro-propionsav-anhidridet (PFPA) alkalmaztak [37, 38].

II. táblázat

Ref.	Analát	Feltárási	Extrakció	Derivatizáció	Analitikai rendszer	LOD (ng/mg)
[37]	THC/ THC-COOH	1 M NaOH	LLE	pentafluoro-propionsav-anhidrid/ pentafluoro-propanol	GC-MS-EI	0,1
[38]	THC/ THC-COOH	11,8 M KOH	LLE	heptafluoro-vajsav-anhidrid/ hexafluoro-propanol	GC-MS-EI	0,01
[43]	THC/ 11-OH-THC/ THC-COOH	1 M NaOH	LLE	tifluorecetsav-anhidrid / metanol-BF <sub>3</sub>	GC-MS-NCI	0,01-0,25
[44]	THC-COOH	10 M KOH	SPE	pentafluoro-propionsav-anhidrid/ pentafluoro-propanol	GC-MS-MS	<0,0002
[45]	THC	metanol	-	propionsav-anhidrid	GC-MS-EI	0,1

A meglehetősen alacsony koncentrációk miatt (különösen a THC), az irodalomban a negatív kémiai ionizációs vagy tandem MS mérést javasolják [39]. Találhatók olyan MS/MS módszerek is, ahol a 11-nor-származék kimutatási határa akár 0,02 pg/mg haját is eléri [40].

Gyors és egyszerű meghatározást írt le *Cirimele* kannabinol (CBN), kannabidiol (CBD) és THC szimultán meghatározására származékképzés nélkül, lúgos feltárást követő folyadék-folyadék extrakciót alkalmazva [41].

Mivel a marihuánás cigaretta füstjében is megtalálhatók ezek a vegyületek, ezért a kontamináció mértékének jellemzéséhez különböző módon kezelt hajmintákat is vizsgáltak. Azt találták, hogy a CBN és THC koncentráció magasabb a kezeletlen hajhoz képest, ha a kontamináció nedves hajon történt, illetve még nagyobb koncentrációnövekedés mutatható ki, ha a hajmintát faggyúval kezelték. A szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a szókített és dauerolt haj THC és CBN koncentrációja között. Megállapították, hogy a felületaktív anyaggal (Na-dodecilszulfát) végzett mosás nem, a diklórmétánnal és a metanollal végzett mosás pedig egyedül a kezeletlen hajminták esetében távolította el a két vegyületet [42].

*Wilkins* és munkacsoportja a THC-t és fő metabolitját trimetil-szilil származékként mérte negatív kémiai ionizációval. Megállapították, hogy a diklórmétános mosás alkalmazásakor a mért THC koncentráció 50%-kal csökken [43].

Származékképző reagensként a legtöbb esetben acilezőszereket alkalmaznak. A leggyakoribb mintaelőkészítési és derivatizálási módszereket a II. táblázat tartalmazza.

#### *Az alkoholfogyasztás markereinek meghatározása*

Klinikai és igazságügyi toxikológiai vonatkozásai miatt a krónikus alkohol fogyasztás markereinek keresése évtizedek óta kutatás tárgyát képezi. Az alkohol markerek két csoportra oszthatók: direkt és indirekt markerekre. A direkt markerek minor metabolitok, melyek tartalmazzák az etanol etil-csoportját, míg az indirekt markerek, mint például a dolichol az alkohol okozta megváltozott metabolizmus termékei. Mivel indirekt markerek egyéb patológiás okból is keletkezhetnek, a direkt markerek vizsgálatát részesítik előnyben. Legfontosabbak a zsírsav-etil-észterek és az etil-glükuronid.

Az etil-glükuronidot *Kamil* említi először 1952-ben [46]. A vegyület a májban glükuronsavas konjugáció útján keletkezik és a teljes metabolizmusnak

csak 0,5%-át képezi, de a teljes alkohol eliminációt követően is kimutatható. Hajból történő meghatározására *Sachs* [47], majd *Aderjan* [48] és *Skopp* [49] fejlesztett ki módszert, melyek származékképzés utáni GC/MS mérést alkalmaznak.

*Jurado* és munkacsoportja az etil-glükuronid meghatározást a következőképpen végezte: a dekontaminált hajmintát 2 ml vízben 2 órán keresztül ultrahangfürdőben inkubálta, majd szobahőmérsékleten egy éjszakát áztatta. Enyhe melegítéssel a felülúszót bepárolta, majd a származékképzést 100 µl pentafluoro-propionsav-anhidriddel (PFPA) végezte fél órán át, szobahőmérsékleten. Bepárlás után a maradékot hexánban oldotta és 1 µl-t injektált a GC/MS készülékbe. Az elválasztás DB-1-es kolonnán történt (25 m x 0,2 mm x 0,33 µm). A szerzők többféle oldószerben inkubálták a hajmintát (metanol, metanolos víz, víz, víz-TFA), a vizes inkubációval kapták a legnagyobb etil-glükuronid csúcsot. Ezen kívül a származékképzés körülményeit vizsgálva azt találták, hogy fél óránál tovább végezve a reakciót nem kapnak nagyobb csúcsot. Magasabb hőmérsékleten ehhez több mint 1 órára volt szükség [50].

Zsírsav-etil-észterek (FAEE) szabad zsírsavakból és etanolból keletkeznek non-oxidatív úton a zsírsav-etil-észter szintetáz enzim közreműködésével. Legfontosabb vegyületei az etil-palmitát, etil-oleát, etil-mirisztát és etil-sztearát.

*Yegles* [51] teljes absztinensek, alkalmi ivók és alkoholisták hajának mind a zsírsav-etil-észter, mind az etil-glükuronid szintjét vizsgálta. A mintaelőkészítést zsírsav-etil-észterek esetében a következőképpen végezte: az aprított hajmintát 20 órán keresztül extrahálta ultrahangfürdőben dimetilszulfoxid és heptán elegyében, majd a kapott oldatból HS-SPME technikával (polidimetilsziloxán/divinilbenzol bevonatú szállal) vonta ki a vegyületeket. Etil-glükuronid esetében 2 órás vizes ultrahangos kivonás után szilárdfázisú extrakciót használt aminopropil oszlop alkalmazásával. A kapott extraktumot pentafluoro-propionsav-anhidriddel acilezte, majd GC/MS készülékkel mérte. Ezen módszerrel az absztinensek hajában kisebb, mint 0,002 ng/mg etil-glükuronidot és 0,05-0,37 ng/mg FAEE szinteket mért. Alkalmi alkohol fogyasztók hajának vizsgálata esetén az etil-glükuronid szint azonos az absztinensekével, a FAEE szint némi emelkedést mutatott: 0,26-0,5 ng/mg. Alkoholisták esetében az értékek jelentősen emelkedtek: etil-glükuronid 0,03-0,415 ng/mg; FAEE 0,65-20,5 ng/mg között változott. A pozitív esetekben a két marker koncentrációja között nem sikerült korrelációt találni. Az eredményekből



megállapítható, hogy 1 ng/mg-nél nagyobb FAEE és/vagy pozitív etil-glükuronid szint túlzott korábbi alkoholfogyasztásra utal.

*Igazságügyi toxikológiai szempontból jelentős  
gyógyszerek meghatározása*

Napjainkban már száz körül van a hajból kimutatható vegyületek száma, a téma önmagában is jelentős irodalommal rendelkezik, ezért a csoport legfontosabb képviselőit emeljük ki röviden: ezek a benzodiazepin származékok, barbiturátok, antipszichotikumok és a triciklikus antidepresszánsok.

A benzodiazepinek igazságügyi toxikológiai jelentősége az elterjedtségük és relatíve könnyű hozzáférhetőségük miatt igen nagy. A „date rape drug”-ok, mint amilyen az amnéziát okozó flunitrazepam hajanalízise különösen figyelemre méltó, ugyanis ilyen szereket szexuális bűncselekmény során általában az áldozat italába keverve idézik elő annak bódultságát.

A benzodiazepinek hajból történő meghatározására csak a '90-es évek végén írtak le először kromatográfiás módszert, mert a vegyületek nem stabilak, a haj savas, vagy lúgos feltárása benzofenonokat és egyéb bomlástermékeket eredményez. Néhány módszer Sörensen pufferrel, ultrahangfürdőben történő metanolos kivonást vagy  $\beta$ -glükuronidáz-*arilszulfatáz* enzim bontást alkalmaz. *Yegles* és munkatársai benzodiazepinek kivonására 8 M-os karbamidot alkalmaztak 0,2 M tioglikolát jelenlétében savas körülmények között, amellyel a H-hidak és S-S kötések felszakadását érték el. A módszerrel 21 gyógyszermérgezésben elhunyt személy hajából nordazepamot, diazepamot, oxazepamot és flunitrazepamot 1,8-9,5 ng/mg koncentráció tartományban mutattak ki [52].

Mivel a kapott kromatogramok jel/zaj viszonya rossz, pl. flunitrazepam esetében ezért *Uhl* a tandem MS készülékkel történő mérést javasolja [44].

Az egyik legszélesebb körben alkalmazott alprazolam meghatározását *Höld* a következőképpen végezte: a hajmintát 2 ml 1 N NaOH-dal 40 °C-on egy éjszakán át inkubálta, majd a pH-t 9-re állította 6 N sósavval és 1 ml borát puffert adott hozzá. Az extrakciót toluol:metil-klorid (7:3) elegyével végezte. Bepárlás után a származékképzéshez 25  $\mu$ l BSTFA (1% TMCS)-ot használt 80 °C-on, 30 percig. Az elválasztást Restek-200 kolonnán végezte, H<sub>2</sub> vivőgáz alkalmazásával. A mérés NCI üzemmódban történt, a reagens gáz metán volt (0,6 Torr). Az LOD 25 pg/mg-nak adódott [54].

A barbiturátok közül leginkább az antiepileptikus hatással is rendelkező fenobarbitál kimutathatóságát

vizsgálták hajból. Az alkalmazott dózis és a hajban mért koncentráció között gyenge korrelációt találtak [55]. Egy eseteleírás pentobarbitál és thiopentál meghatározásáról számol be egy olyan nő esetében, akit kórházi tartózkodás alatt feltehetően DFSA ért: hajának 1,5 cm-es proximális részéből 0,15-0,3 ng/mg thiopentált és 0,2-0,4 ng/mg pentobarbitált lehetett kimutatni. Az eredmények szerint az expozíció a vizsgálatot megelőző 1-2 hónappal történt, mely egybeesett a hospitalizáció idejével [56].

*Pragst* és mtsai 56 triciklikus antidepresszáns terápiában (amitriptilin, klomipramin, doxepin, imipramin, maprotilin) részesülő beteg hajmintáját vizsgálva azt találták, hogy a nor-metabolitok kevésbé inkorporálódnak a hajba, mint az anyavegyületek. Nem találtak korrelációt a napi dózis és a hajban mért koncentráció között. A feltárást 1 ml 1 M NaOH 80 °C-on végezték 30 percig. A lúgos oldatot Extrelut SPE cartridge-ra vitték fel, majd 15 ml etil-acetát/éter (1:1)-el oldották le. A szerves fázis bepárlása után a maradékot pentafluoro-propionsav-anhidriddel acilezték 30 percig. Újabb bepárlás után a maradékot etil-acetátban oldották, és a GC/MS készülékbe injektálták. Az elválasztás szintén apoláros kolonnán történt [57].

*Sachs* beszámolt egy esetről [58], amelyben egy halála után néhány hónappal exhumált 1 éves gyermek haját vizsgálva clozapint mutatott ki az előzőhöz hasonló módszerrel. A depressziós lánytestvérnek felírt clozapinnal az anya ölte meg a gyermeket.

## Összefoglalás

A hajanalízist a nemzetközi gyakorlatban már kiterjedten használják a klinikai toxikológiában, továbbá a bíróság által elrendelt vizsgálatok során, illetve a közlekedéssel és foglalkozással kapcsolatos orvoslásban [59]. A vizelet- vagy vörvizsgálat nem használható fel a krónikus kábítószer-fogyasztás bizonyítására, hiszen a detektálási időablak sok esetben igen szűk.

Ezen vegyületek kromatográfiás meghatározása vérből és vizeletből napjainkban rutinszerű, azonban a hajból való meghatározás még sok analitikai problémát vet fel.

Az eredmények interpretálásához számos faktort kell figyelembe venni, úgy mint az inkorporáció komplex mechanizmusa, a hajnövekedés variabilitása, a pigmentáltság, vagy a kozmetikai kezelések. Összességében megállapítható, hogy a hajanalízisnek fontos helye van az igazságügyi toxikológiában az „abúzustörténet” felderítésében.

## IRODALOM

1. Casper, J.L.: Praktisches Handbuch der Gerichtlichen Medizin. A. Hirschwald, Berlin, 1857-1858.
2. Goldblum, R.W., Goldbaum, L.R., Piper, W.N.: J. Invest. Derm. 22. 121-128 (1954).
3. Harkey, M.R., Henderson, G.L.: Hair analysis of drugs of abuse. In: Baselt, R.C. Advances in Analytical Toxicology Volume 2. p289-327.
4. Harrison, W.H., Gray, R.M., Solomon, L.M.: Brit. J. Dermatol. 91. 415-418 (1974).
5. Rothe, M., Pragst, F., Thor, S., Hunger, J.: Forensic Sci. Int. 84. 53-56 (1997).
6. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention: Guidelines for testing drugs under international control in hair, sweat and saliva. 2001.
7. Nakahara, Y.R., Kikura, R.: Arch. Toxicol., 68. 54-9 (1994).
8. Nakahara, Y.R., Kikura, R.: J.Chromatogr B Biomed Appl., 657. 93-101 (1994).
9. Potsch, L., Skopp, G.: Forensic Sci. Int 81. 95-102 (1996).
10. Skopp, G., Potsch, L., Moeller, M.R.: Forensic Sci. Int 84. 43-52 (1997).
11. Jurado, C., Kintz, M., Menendez, M., Repetto, M.: Int. J. Legal Med. 110. 159-163 (1997).
12. Society of Hair Testing. Forensic Sci Int 84. 3-6 (1997).
13. Han, E., Yang, W., Lee, J., Park Y.: Forensic Sci. Int, 147. 21-24 (2005).
14. Moeller, M.R., Fey, P., Wenning, R.: Forensic Sci Int 63. 185-206 (1993).
15. Nakahara, Y., Ochiai T., Kikura, R.: Arch. Toxicol 66. 446-449 (1992).
16. Potsch, L., Skopp, G., Becher, J.: Int. J. Legal Med. 107. 301-305 (1995).
17. Pragst, F., Balikova, M.: Clinica Chimia Acta, 370(1-2) 17-49 (2006).
18. Balla, J.: A gázkromatográfia analitikai alkalmazásai, Abigél Bt., 1997.
19. Lachenmeier, D.W., Kroener, L., Musshoff, F., Madea, B.: Rapid Commun Mass Spectrom, 17. 472-8 (2003).
20. Jurado, C., Staub, C.: Interpretation of hair analysis: opiates. Contribution at the workshop of the Society of Hair Testing. June 10-12, 2001, Bordeaux.
21. Marigo, M., Tagliaro, F., Poiesi, C.: Anal. Toxicol. 10. 158-161B. (1986).
22. Goldberger, B.A., Caplan Y.H., Maguire T.: J Anal. Toxicol. 15. 226-231 (1991).
23. Nakahara, Y., Takahashi K., Shimamine, M.: Arch. Toxicol. 66. 669-674 (1992).
24. Edler, P., Staub, C., Veuthey, J.L.: J Chromatogr B 658. 75-86 (1994).
25. Polettini, A., Stramesi, C., Vignali, C., Montagna, M.: Forensic Sci Int 84. 259-269 (1997).
26. Sachs, H.: Second International Meeting on Clinical and Forensic Aspects on Hair Analysis, Genova, 1994.
27. Goldberger B.: SOFT Conference on Drug Testing in Hair. Tampa, 1994.
28. Nakahara, Y., Takahashi, K., Kikura, R.: Biological & Pharmaceutical Bulletin. 1995 18 1223-1227
29. Joseph, R.E., Tsai, W.J., Tsao, L.I.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997 282 1228-1241
30. Kidwell, D.A., Blank, D.L. in Kintz, P.[ed]: Drug Testing in Hair, CRC Press 1996. 17-68.
31. Smith, F.P.: Proceedings of the SOFT Conference on Hair Testing. Tampa, 1994.
32. Montagna, M., Stramesi, C., Vignali, C., Groppi, A., Polettini, A.: Forensic Sci Int 107. 157-167 (2000).
33. Kintz, P., Cirimele, V., Sengler, C.: J. Anal. Toxicol. 19. 479-482 (1995).
34. Kintz, P., Cirimele, V.: Forensic Sci. Int, 84. 151-156 (1997).
35. Musshoff F., Junker, H.P., Lachenmeier, D.W., Kroener, L., Madea, B.: J Chromatogr. Sci. 40. 359-64 (2002).
36. Nishida, M., Yashiki, M., Namera, A., Kimura, K.: J Chrom B. 842. 106-110 (2006).
37. Cirimele, V., Kintz, P., Mangin, P.: Forensic Sci. Int., 70. 175-182 (1995).
38. Jurado, C., Giménez, M.P., Menendez, M., Repetto: Forensic Sci Int 70. 165-174 (1995).
39. Kintz, P., Cirimele, V., Mangin, P.: J Forensic Sci 40. 619-623 (1995).
40. Cairns, T., Kippenberger, D.J., Scholtz, H., Baumgartner, W.A. in: de Zeeuw, R.A., Hosani, I., Munthiri, S., Magbool, A. [ed]: Proceedings of the 1995 International Conference and Workshop for Hair Analysis in Forensic Toxicology, Abu Dhabi, 1995 185-193.
41. Cirimele, V., Sachs, H., Kintz, P.: J. Anal. Toxicol 20. 13-16 (1996).
42. Thorspecken, J., Skopp, G., Pötsch, L.: Clin. Chem. 50.(3) 596-602 (2004).
43. Wilkins, D., Haughey, H., Cone, M.: J. Anal. Toxicol. 19. 483-491 (1995).
44. Uhl, M.: Forensic Sci Int 84. 281-294 (1997).
45. Kauert, G., Röhlich, J.: Int J Legal Med. 108(6) 294-9 (1996).
46. Kamil, I.A., Smith, J.N., Williams, R.T.: Biochem. J 51. 32-33 (1952).
47. Sachs, H.: Drogennachweis in Haaren, in H. Kijevski [Ed.], Proceedings of the Symposium „Das Haar als Spur-Spur der Haare“, 1993 Goettingen, Schmidt-Römhild, Lübeck, 1997, 119-133.
48. Aderjan, R., Besserer, K., Sachs, H., Schmitt G., Skopp, G.: Ethyl-glucuronide - a non volatile ethanol metabolite in human hair, in: Spihler, V. [ed] Processings of the 1994 Joint TIAFT /SOFT International Meeting, 1995 Florida 39-45.
49. Skopp, G., Schmitt G., Dröner, P.: Trinkverhalten und Haaranalyse, in: Daldrup, T., Musshoff [eds], Proceedings of the 1995 GTFCh Symposium, 1995 Baden, Verlag Dieter Helm 1995 175-179.
50. Jurado, C., Soriano, T., Giménez, M., Menéndez, M.: Forensic Sci Int 145. 161-166 (2004).
51. Yegles, M., Labarthe, A., Auwarter, V.: Forensic Sci Int 145. 167-173 (2004).
52. Yegles, M., Mersch, F., Wenning, R.: Forensic Sci. Int 84. 211-218 (1997).
53. Yegles, M., Marson, Y., Wennig, R.: Forensic Sci Int 107. 87-92 (2000).
54. Höld, K., Croucha, D., Wilkins, D.: Forensic Sci Int 84. 201-209 (1997).
55. Gouille, J.P., Noyon, J., Layet, A. : Forensic Sci. Int 70. 191-202 (1995).
56. Frison, G., Favretto, D., Tedeschi, L. : Forensic Sci. Int 133. 171-174 (2003).
57. Pragst, F., Rothe, M., Hunger, J.: Forensic Sci Int. 84. 225-236 (1997).
58. Sachs, H. in :Kintz, P.[Ed]: Drug Testing in Hair, CRC Press, Boca Raton, FL 1996 212.
59. Tagliaro, F., Valentini, R., Manetto, G., Crivellente, F., Carli, G., Marigo M.: Forensic Sci. Int. 107. 121-128 (2000).

## A gyógyszerészek szerepvállalása a kórházak és intenzív osztályaik antibiotikumokkal kapcsolatos tevékenységében

BENKŐ RIA<sup>1\*</sup>, MATUZ MÁRIA<sup>1</sup>; HAJDÚ EDIT<sup>2</sup>, PETŐ ZOLTÁN<sup>3</sup>, HEGEDŰS ÁGNES<sup>4</sup>,  
BOGÁR LAJOS<sup>5</sup>, SOÓS GYÖNGYVÉR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szeged, Szikra u. 8. – 6725

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged, Semmelweis u. 6. – 6725

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged, Semmelweis u. 6. – 6725

<sup>4</sup>Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház, Intenzív Terápiás Osztály, Makó, Kórház u. 2. – 6900

<sup>5</sup>Pécsi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Pécs, Ifjúság útja 13. – 7624

\*levelező szerző, e-mail: benkoria@gmail.com

„...s rendezni végre közös dolgainkat, ez a mi munkánk; és nem is kevés.”  
(József Attila)

### Summary

Benkő, R., Matuz, M., Hajdú, E., Pető, Z., Hegedűs, Á., Bogár, L., Soós, Gy.: *The participation of pharmacist in antibiotic related activities of Hungarian hospitals and intensive care units*

The present paper describes the antibiotic related activities of Hungarian adult intensive care units (ICUs) and their parent hospitals, specially focusing on the role of hospital pharmacists. Information was gathered by a structured questionnaire, which was sent to the head of ICU departments by post and by email. The multidisciplinary team of authors developed and validated the questions. Results were compared to recommendations set up by the Antibiotic Resistance Prevention And Control (ARPAC) project. Minimal requirements appointed by the ARPAC have not been fulfilled by many aspects: multidisciplinary hospital committees were not realized and the activity of these committees in antibiotic guideline developments was not satisfactory. Continuous education and calculation of standardized antibiotic use was rarely performed at ICUs. The role of pharmacist remained marginal in every field. All these findings suggest the need for appointment of a responsible, multidisciplinary antibiotic management team including also a pharmacist.

**Keywords:** Hungary, antibiotic related activities, intensive care units, hospital committees, role of the pharmacists.

### Összefoglalás

A hazai felnőtt intenzív osztályok és anyaintézményeik antibiotikum alkalmazással kapcsolatos hátterét, rendjét és aktivitását kérdőíves felméréssel mérték fel a szerzők. A jelen munka azon területekre vonatkozó kérdéseket és válaszokat elemzi, melyekben a gyógyszerészeknek is szerepük lehet. A kérdőív kidolgozását és validálását a szerzői munkacsoport végezte. Mind a kérdőív kidolgozásakor, mind az eredmények értékelésénél az ARPAC (Antibiotic Resistance Prevention And Control) európai uniós tanulmányt vették a szerzők alapul. A kérdőíveket postai és elektronikus úton juttatták el a hazai felnőtt intenzív osztályok osztályvezetőinek. Elmondható, hogy az ARPAC tanulmány következményei és ajánlásai számos téren nem teljesültek: kevés kórházi bizottságban valósult meg a multidiszciplinaritás és a megfelelő részvétel az empirikus irányelvek kidolgozásában. Folyamatos oktatás és standardizált antibiotikum-használat felmérés csupán néhány intenzív osztályon valósult meg. A gyógyszerészek szerepe minden téren marginális volt. Mindezen eredmények sürgetik a multidiszciplináris, felelős és aktív antibiotikum munkacsoportok felállítását, mely gyógyszerész taggal is rendelkezik.

**Kulcsszavak:** Magyarország, antibiotikumokkal kapcsolatos aktivitás, intenzív osztály, kórházi bizottságok, gyógyszerészek szerepe.

### Bevezetés

A baktériumok antibiotikum rezisztenciájának (ABR) megjelenése korunk fenyegető és egyre súlyosbodó közegészségügyi problémája [1-7]. A legtöbb ABR kórházi környezetből ered [8-9], a multirezisztens kórokozók megjelenése és terjedése szempontjából az intenzív osztályok jelentősége bizonyított [10-13]. Az ABR terjedésének megfékezésére két kézenfekvő lehetőség adódik: a megfele-

lő infekciókontroll és a racionális antibiotikum használat [14-15]. Ez utóbbi cél sikeres megvalósításához a kórházi/klinikai gyógyszerészek aktív közreműködése kívánatos lenne.

Jelen tanulmány célja a hazai felnőtt intenzív osztályok és anyaintézményeik antibiotikum alkalmazással kapcsolatos hátterének, rendjének és aktivitásának a felmérése, különös tekintettel a gyógyszerészek bevonására, részvételére.



### Módszer

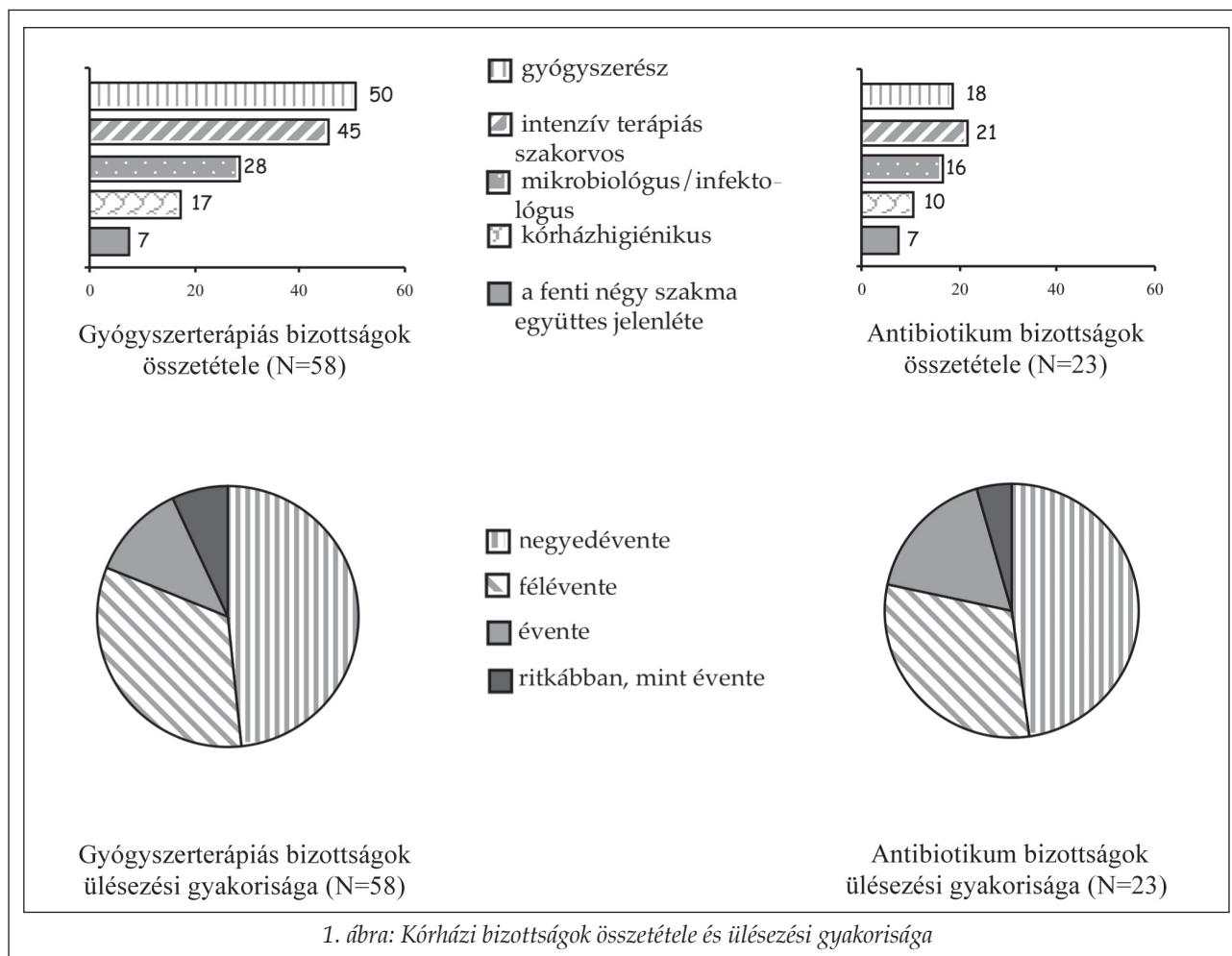
Az adatgyűjtésre kérdőíves felmérést végeztünk. A kérdőív kidolgozását és validálását gyógyszereszekből, intenzív terápiás orvosokból, klinikai mikrobiológusból és infektológusból álló munkacsoportunk végezte. A kérdőívünk mintájául az európai Antibiotic Resistance Prevention and Control (ARPAC) tanulmány kérdőíve szolgált, amelyet átdolgoztunk, szükség szerint rövidítettünk illetve kiegészítettünk. A kérdőíveket postai és elektronikus úton juttattuk el a 2006-os nyilvántartásban szereplő 110 felnőtt hazai intenzív osztály osztályvezető főorvosainak. Az eredményeinket az ARPAC tanulmány konszenzus konferenciája által megfogalmazott ajánlások tükrében értékeltük.

### Eredmények

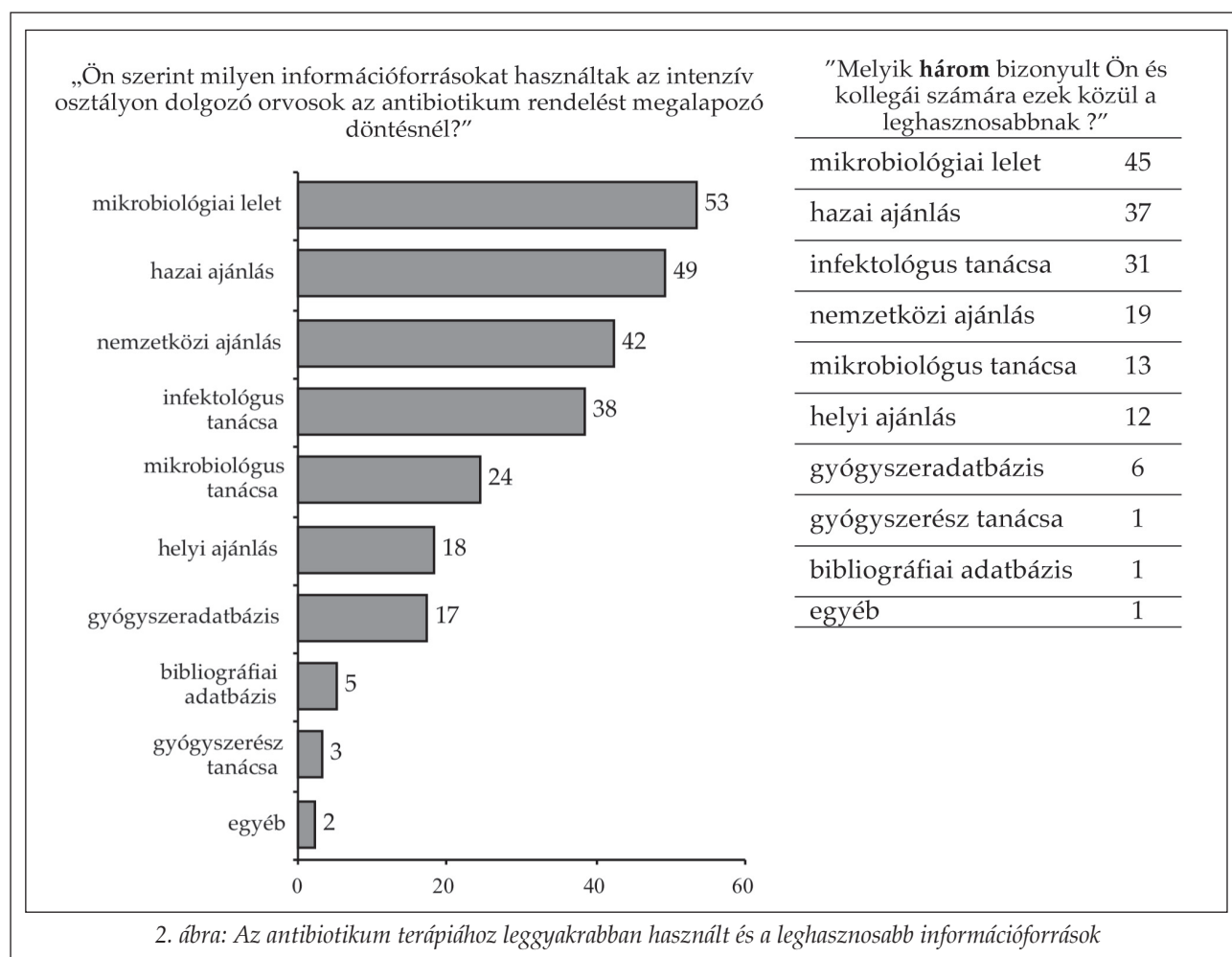
Az adatgyűjtés lezárásáig összesen 60 osztály juttatta vissza a kérdőívet. Ha figyelembe vesszük azt, hogy közben számos intenzív osztály meg-

szűnt, ez közelítően 60%-os válaszadási aránynak felel meg. Gyógyszerterápiás bizottság létezéséről 58 (97%), külön antibiotikum bizottság működéséről 23 anyaintézménynél (38%) számoltak be. A kórházi bizottságokban az antibiotikum-alkalmazás szempontjából az ARPAC által fontosnak ítélt szakmák képviselési arányát az 1. ábrán foglaltuk össze. Gyógyszerészek 50 esetben (86%) voltak tagjai a gyógyszerterápiás, 18 esetben (78%) az antibiotikum bizottságoknak. Antibiotikum alkalmazás szempontjából multidiszciplináris összetétel – intenzív szakorvos, klinikai mikrobiológus/infektológus, kórház higiénikus és gyógyszerész egyidejű tagsága – 7-7 esetben (12%), illetve (30%) valósult meg. Számottevő volt azon kórházak száma, ahol fél évente vagy még ritkábban ülnek össze ezen kórházi bizottságok (1. ábra).

Az intenzív osztály orvosai 50 esetben (83%) számoltak be a kórházi gyógyszer (és így antibiotikum) alaplista létezéséről. Empirikus terápiára vonatkozó írott irányelv 27 intenzív osztályon (45%) volt elérhető. Ezen irányelvek kidolgozását csupán 13 esetben (48%) végezték az antibiotikum és/





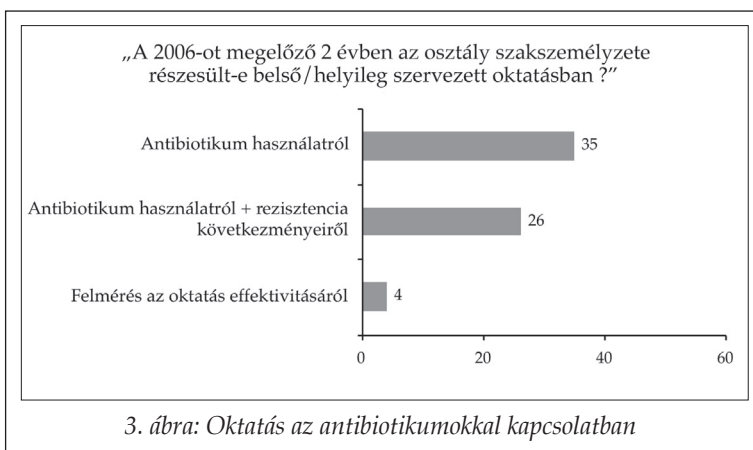


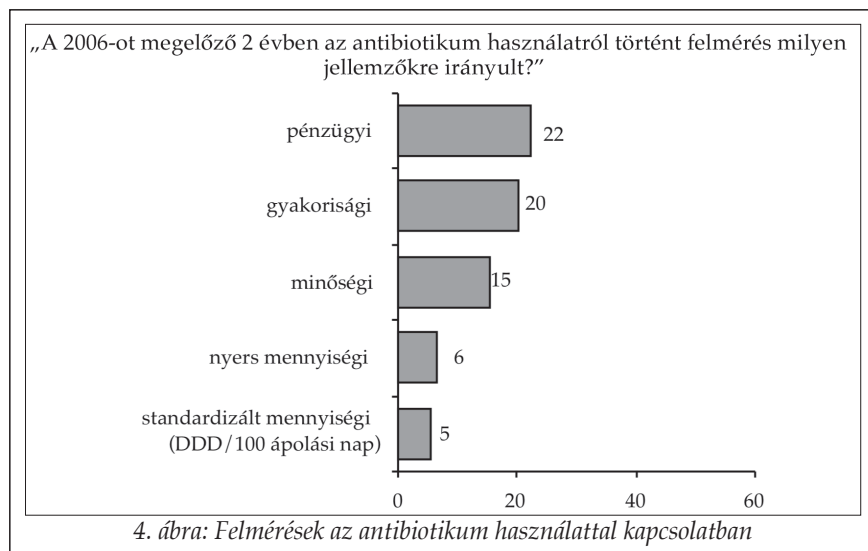
vagy gyógyszerterápiás bizottságok, a gyógyszerészek bevonása pedig közvetetten történt ezen bizottságokon keresztül, összesen 11 esetben (41%). Terápiás döntéseknél a három leghasznosabb információforrásnak legtöbbször a mikrobiológiai lelet (45 válasz, 75%), a hazai ajánlásokat (37 válasz, 62%) és az infektológus tanácsát (31 válasz, 52%) tartották. A gyógyszerész tanácsát egy esetben (2%) választották be a leghasznosabbak közé (2. ábra).

Antibiotikumok használatával kapcsolatos oktatás az intenzív osztályok mintegy felénél volt (35 válasz, 58%) két év alatt, míg a rezisztencia és az antibiotikum használat összefüggéséről 26 osztálynál (43%) volt belső/helyileg szervezett oktatás (3. ábra). Rendszeres továbbképzés három intenzív osztályon (9%) valósult meg. Az oktatások hatékonyságának ellenőrzése a 35 osztály közül mindössze négy osztály esetén (11%) történt meg. A kórházban dolgozó gyógyszerész az oktató tevékenység-

ben mindössze három esetben vett részt (9%), míg gyógyszercégek 14 esetben (40%) kapcsolódtak be.

Az antibiotikum használatról 33 osztályon (55%) végeztek felmérést, ez legtöbbször a pénzügyi jellemzőkre vonatkozott. A 60 hazai válaszadó intenzív osztály közül 15 osztálynál (25%) azonban például értékelni minőségi jellemzőket is analizáltak (4. ábra).





A gyógyszerészek osztályon végzett munkájával kapcsolatban elmondható, hogy a napi viziteken sehol nem vett részt gyógyszerész. A legtöbb intenzív osztályon egyáltalán nem (25 válasz, 42%) vagy csak havi rendszerességgel (23 válasz, 38%) kérnek tanácsot a gyógyszerésztől az antibiotikum alkalmazással kapcsolatban (5. ábra).

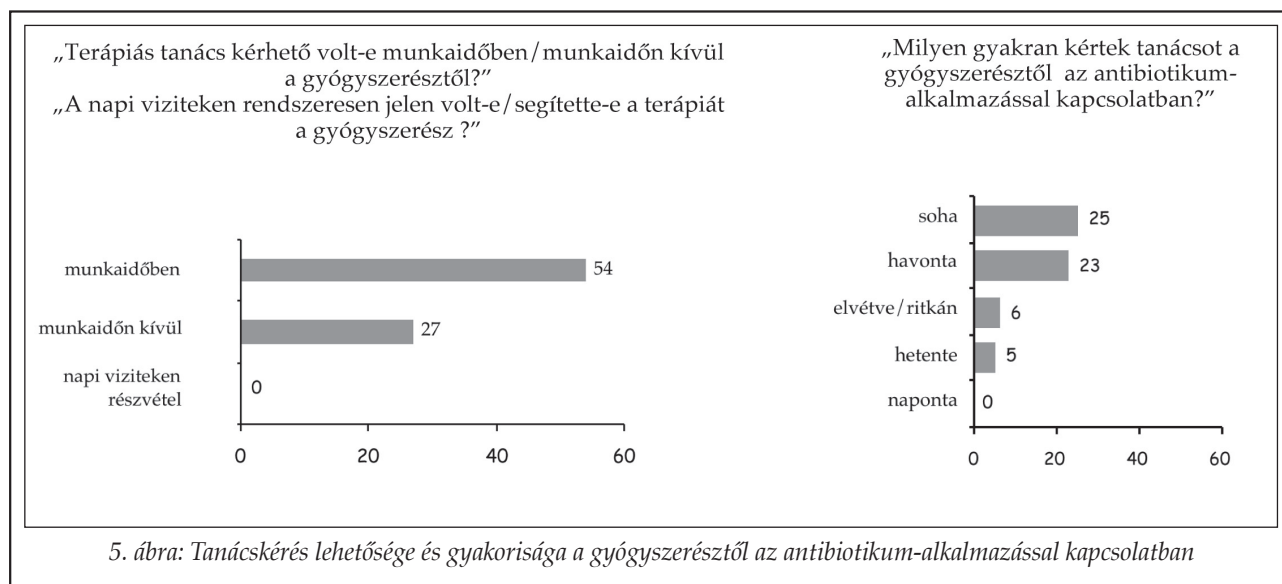
A legtöbben az osztályon dolgozó orvosok továbbképzésében látják az antibiotikum használat további javítását (45 válasz, 75%), gyógyszerész bevonását csak öt esetben (8%) gondolták e téren fontosnak (6. ábra).

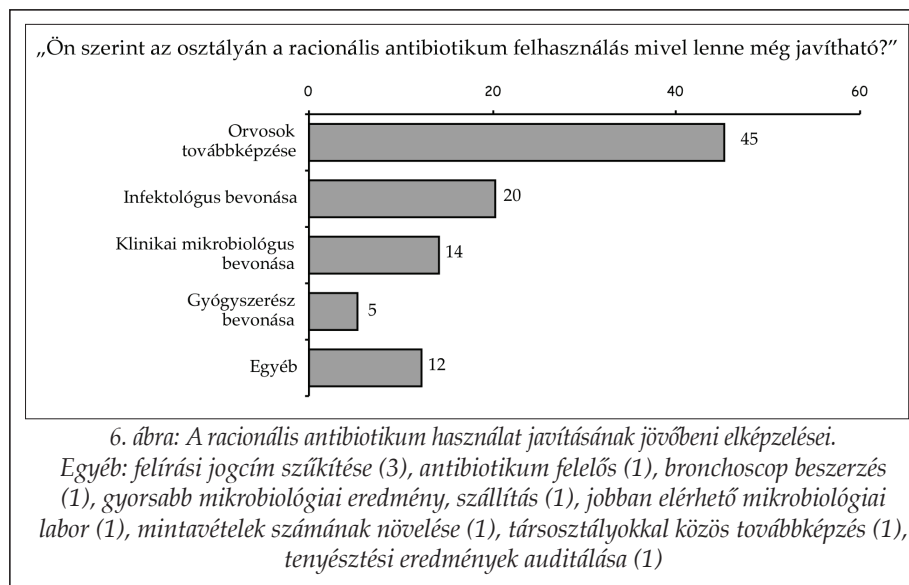
### Megbeszélés

Az irodalomban egyre több olyan közlemény jelenik meg, amelyben a kórházi/klinikai gyógyszeré-

szeket jelölik meg az antibiotikum-alkalmazás racionalizálását célzó programok egyik kulcsbereként [15-20]. Az Antibiotic Resistance Prevention and Control (ARPA) európai uniós tanulmány konszenzus konferenciája által megfogalmazottak szerint minimum követelmény lenne a kórházakban a multidiszciplináris, antimikrobás szerekhöz értő gyógyszerterápiás/antibiotikum bizottság, melynek tagja a gyógyszerész is [21]. Ebben a tekintetben nem maradunk el, hisz az ARPA felmérésben a

kérdésre választ adó 170 európai kórház közül 146-ban (86%) volt gyógyszerterápiás bizottság, gyógyszerész tagsága pedig 81%-ban valósult meg, a hazai kórházakban tapasztalt 97% (58 bizottság) illetve 86%-os (50 gyógyszerész) értékekkel szemben [22]. Az európai felmérésben résztvevő kórházakban nagyobb százalékban voltak külön antibiotikum bizottságok (88 kórház – 53% vs. 23 hazai kórház – 38%), míg gyógyszerészek nagyobb arányban vettek részt a hazai intézmények bizottságaiban (83 esetben – 49% vs. 18 hazai esetben – 78%). Multidiszciplináris bizottság 51 (30%) európai kórháznál létezett, szemben a nálunk tapasztalt 12%-os értékkel (7 kórház) [22]. Ha a bizottságok ülésési gyakoriságát vetjük össze, az ARPA kórházak közül 96-ban (56%) minimum három havonta ül össze a gyógyszerterápiás bizottság, itthon pedig





szintén a negyedévenkénti ülésezés volt jellemző a kórházak mintegy felében [22]. Empirikus terápiára vonatkozó írott irányelv 131 ARPAC kórházban volt (77%), míg itthon az antibiotikum terápiát leggyakrabban alkalmazó intenzív osztályok kevesebb, mint a felében volt elérhető (27 osztály, 45%). Ezen empirikus irányelvek mintegy fele „önszorgalomból” készült az intenzív osztály orvosai és/vagy klinikai mikrobiológusok/infektológusok által, csupán 13 esetben (48%) dolgozták ki az ARPAC szerint felelősnek megjelölt bizottságok, mintegy 40%-os (11 eset) gyógyszerészi részvétellel.

Az antibiotikum-használatról és a rezisztencia következményeiről az osztályok kevesebb, mint felében (26 osztály, 43%) történt oktatás, szemben az európai kórházakkal, ahol 136 kórházban (80%) történt [23]. Míg a kórházban dolgozó gyógyszerész az oktató tevékenységbe mind a saját adataink, mind az ARPAC felmérés szerint – sajnálatos módon – ritkán kapcsolódott be (34 európai kórház – 20% vs. 3 hazai intenzív osztály – 9%), a gyógyszercégek részvételi aránya nem kívánatosan magas (53 európai kórház – 31% vs. 14 hazai intenzív osztály – 40%).

Az ARPAC konszenzus konferencia által megfogalmazott kívánság lenne a minimum éves, WHO által javasolt egységben (DDD/100 ápolási nap) kifejezett antibiotikum felhasználás elemzés, melynek felelőse – a multidiszciplináris munkacsoport tagjaként – a gyógyszerész, valamint az, hogy ezen felmérés eredményeiről a gyógyszert rendelő orvosok személyes visszajelzést kapjanak [21]. Bár az intenzív osztályok több, mint felében történt felmérés az antibiotikum-használatról, ez legtöbbször a költségekre vonatkozott. A felmérések eredménye-

iről pedig csupán egyetlen osztályon kaptak a felíró orvosok személyesen visszajelzést. Standardizált gyógyszerfogyás-elemzés mindössze öt osztálynál (8%) valósult meg, három esetben gyógyszerészi közreműködéssel. Ezzel szemben egy svéd felmérésben 35 ITO közül 26-nál (76%) történt standardizált gyógyszerfogyás kimutatás évente minimum egyszer [13]. Meg kell azonban említenünk, hogy 15 osztályon (25%) példaértékűen minőségi jellemzők vizsgálata (pl. irányelvhez

való igazodás) is történt.

Terápiás döntéseknél a gyógyszerész bevonása elhanyagolható volt, éppúgy mint az antibiotikum-használattal kapcsolatos kérdésekben is elvétve fordultak kollegáinkhoz. Ennek egyik okaként tudhatjuk be, hogy még hétköznap, munkaidőben sem érhető el minden kórházban gyógyszerész (54 hazai kórház – 90% vs. 131 európai kórház – 81%), a munkaidőn kívüli elérhetőségük korlátozott (27 hazai kórház – 45% vs. 66 európai kórház – 41%), míg osztályon dolgozó, a napi viziten egyik intenzív osztályon sem tudott gyógyszerész részt venni. Az európai kórházak közül 28 (16 %) számolt be a napi viziteken résztvevő gyógyszerészekről [20]. Hazánkban a gyógyszerészek ilyen irányú aktívabb szerepvállalása csakis a feladatra felkészített, betegség mellett folyamatosan dolgozó kollegák alkalmazásával valószínűsíthető. Amerikában már évek óta praktizálnak a kórházi osztályokon az antibiotikum terápiában jártas úgynevezett „antibiotic pharmacist”-ek, míg az európai országok között elsőként az Egyesült Királyságban vezették be a gyógyszerész ilyen irányú képzését és foglalkoztatását [24]. A többi európai ország – köztük hazánk – ettől még távol van, de ahogy az ARPAC tanulmány is megállapítja fényes jövő állhat előttünk.

„Európában a gyógyszerészek megnövekedett szerepére óriási lehetőség van, s ez nemcsak az antibiotikum felhasználási adatok mérésére vonatkozik, hanem a gyógyszerészek kulcsfontosságú szerepet tölthetnek be a gyógyszerterápiás / antibiotikum bizottságokban és az osztályokon vizitáló, antibiotikum terápiát irányító és értékelő munkacsoportokban.”

A gyógyszerészek aktívabb szerepvállalására azonban először meg kell teremteni az igényt, hiszen – ahogy az antibiotikum használat további javítására vonatkozó kérdésre adott válaszokból egyértelmű – az orvos kollegák nem gondolkodnak a gyógyszerészek jövőbeni bevonásában.

### Összegzés

Elmondhatjuk, hogy az ARPAC által megfogalmazott követelmények és ajánlások hazánkban számos olyan téren nem teljesülnek, ahol a gyógyszerészek felelőssége elsődleges lenne. A kórházi/ klinikai gyógyszerészeknek legelsőként a gyógyszerfelhasználással kapcsolatos felmérésekben kell vezető szerepet magukra vállalni. A gyógyszerészek mindennapos terápiás döntésekben való részvétele a betegágy mellett dolgozó, osztályos gyógyszerészi munkahelyek megteremtésével realizálódhat.

Fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy míg az összehasonlításként szolgáló ARPAC tanulmány kórház szinten vizsgálta az antibiotikum alkalmazás és politika különböző aspektusait, addig a mi megállapításaink részben a kórházakra, részben az intenzív osztályokra vonatkoztak. Figyelembe véve azonban az intenzív osztályok kórházi környezetben belüli kiemelkedő szerepét az antibiotikumok alkalmazása szempontjából, joggal elvárható, hogy ezen osztályok a kórházi „átlagon felül” teljesítsenek, s úttörő szerepet játsszanak minden, az antibiotikum alkalmazás racionalizálását célzó kezdeményezésben. Ezért úgy gondoljuk, hogy levont következtetéseink helytállóak annál a néhány kérdésnél is, ahol a hazai intenzív osztályokat az európai kórházakhoz hasonlítottuk.

### IRODALOM

1. Hawkey, P.M.: J. Antimicrob. Chemother. 62 Suppl. 1:i1-i9 (2008).
2. Goossens, H., Matus, F., Vander Stichele, R.H., Elseviers M.: Lancet 365(9459) 579–587 (2005).
3. Paterson, D.L., Lipman, J.: Crit. Care Med. 35(7). 1789–1791 (2007).
4. Tenover, F.C., Hughes, J.M.: JAMA 275(4). 300–304 (1996).
5. Wise, R.: J. Antimicrob. Chemother. 57(6) 1024–1025 (2006).
6. Kunin, C.M.: Clin. Infect. Dis. 25(2). 240–241 (1997).
7. Swartz, M.N.: N. Engl. J. Med. 337(7). 491–492 (1997).
8. Gonzalez, A., Bischoff, T., Tallent, S., Sheke, G., Ostrowsky, B., Edmond, M.B., Wenzel RP.: J. Hosp. Infect. 55(2). 156–157 (2003).
9. Goossens, H.: Chemotherapy, 51(4).177–181 (2005).
10. Chastre, J.: Clin. Microbiol. Infect. 14 (Suppl 3.). 3–14 (2008).
11. Fridkin, S.K.: Crit. Care Med. 29(4. Suppl) N64–8. (2001).
12. Meyer, E., Schwab, F., Jonas, D., Rueden, H., Gastmeier, P., Daschner, F.D.: Intensive. Care. Med. 30(6). 1089–96 (2004).
13. Walther, S.M., Erlandsson, M., Burman, L.G., Cars, O., Gill, H., Hoffman, M., Isaksson, B., Kahlmeter, G., Lindgren, S., Nilsson, L., Olsson-Liljequist, B., Hanberger, H.: Acta Anaesthesiol. Scand. 46. 1075–81 (2002).
14. Amyes, S.G.: Br. Med. J. 330(7498). 976–7. (2005).
15. Paterson, D.L.: Clin. Infect. Dis. 15(42. Suppl 2.) S90–5. (2006).
16. Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E. Jr., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J.P., Huskins, W.C., Paterson, D.L., Fishman, N.O., Carpenter, C.F., Brennan, P.J., Billeter, M., Hooton, T.M.: Clin. Infect. Dis. 15.(44. 2) 159–77 (2007).
17. MacDougall, C., Polk, R.E.: Clin. Microbiol. Rev. 18(4) 638–656 (2005).
18. von Gunten, V., Reymond, J.P., Beney, J.: Pharm. World. Sci.; 29(3) 146–163 (2007).
19. Tonna, A.P., Stewart, D., West, B., Gould, I., McCaig, D.: Int. J. Antimicrob. Agents 31(6) 511–517 (2008).
20. MacKenzie, F.M., Gould, I.M., Bruce, J., Mollison, J., Monnet, D.L., Krcmery, V., Cookson, B., van der Meer, J.W.: J. Hosp. Infect. 65(Suppl 2) 73–81 (2007).
21. MacKenzie, F.M., Struelens, M.J., Towner, K.J., Gould, I.M.: Clin. Microbiol. Infect. 11(11) 938–954 (2005).
22. Gould, I.M.; van der Meer, J.W., Monne D.L., Cookson B., Krcmery, V., MacKenzie, F.M.: ESGAP: Antibiotic Stewardship in ARPAC European Hospitals. Elérhetőség: [www.infectiologie.com/public/congres/2005/CP/cp9-2-gould.pdf](http://www.infectiologie.com/public/congres/2005/CP/cp9-2-gould.pdf)
23. van der Meer, J.W.: Do education and audit optimise prescribing? ARPAC Consensus Conference hand-out, Plenary sessions, Amsterdam, 2004.
24. Drummond, C.W.: J. Antimicrob. Chemother. 57(2) 171–175 (2006).

[Érkezett: 2009. március 20.]



## Egészség-gazdaságtani modellek szerepe a döntéshozatal előkészítésében

INOTAI ANDRÁS<sup>1</sup>, KALÓ ZOLTÁN<sup>2,3</sup> ÉS MÉSZÁROS ÁGNES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest, Hőgyes E. u. 9. – 1092

<sup>2</sup>Eötvös Loránd Tudományegyetem, Társadalomtudományi Kar Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, Budapest, Pázmány sétány 1/A. – 1117

<sup>3</sup>Syreon Kutató Intézet, Budapest, Thököly út 119. – 1146

Levelezési cím: inotai.andras@gytk.sote.hu

### Summary

Inotai, A., Kaló, Z., Mészáros, Á.: *Decision analytic modeling and their impact on health care decision making*

Cost-effectiveness evidence has become mandatory criteria before reimbursement of pharmaceuticals in several countries due to scarcity of resources for health care. Data for cost-effectiveness analysis can rarely be gained from a single clinical trial. As a method to synthesize input data from different sources, economic modelling earns increasing importance in the assessment of health technologies. This review paper depicts the main features of standard economic modelling techniques with special focus on decision tree and Markov models. It summarizes the interpretation of incremental cost-effectiveness ratio and sensitivity analysis for decision-making purposes. There is a trade-off between the transparency and complexity of economic models. It is important to develop economic models according to the best available scientific evidence and modelling standards, however the search for absolute accuracy in economic modelling of health care technologies may not improve the appropriateness of reimbursement decisions.

**Keywords:** Markov model, decision tree model, sensitivity analysis, economic modeling in health care, incremental cost effectiveness ratio (ICER).

### Összefoglalás

Az egészségügyben felhasználható erőforrások szűkössége miatt a világ számos országában a támogatás odaítélésének egyik előzetes feltételévé vált a költség-hatékonyság igazolása. A költség-hatékonysági elemzések alapjául szolgáló adatok csak a legkritikább esetben állnak rendelkezésre egyetlen klinikai vizsgálatban. A különböző forrásokból származó bemeneti adatok összegzésének módszereként az egészségügyi eljárások gazdasági modellezése egyre növekvő jelentőséget kap az egészségügyi technológia-elemzésben. Jelen összefoglaló az egészség-gazdaságtani modellek jellemzőit ismerteti, különös tekintettel a döntési fa- és Markov modellekre. Áttekinti a növekményi költség-hatékonysági ráta és az érzékenységi vizsgálatok interpretációját a befogadás-politikai döntés előkészítése során. Kitér a modell bonyolultságának és közérthetőségének kényes egyensúlyára. Bár hangsúlyozandó a lehető legmagasabb szintű tudományos evidenciákon alapuló modellfejlesztés, a fenti kompromisszum miatt a tökéletes precizitású modellek alkalmazása az egészség-gazdaságtani modellezés során már nem biztos, hogy tovább fokozza a befogadás-politikai döntés pontosságát.

**Kulcsszavak:** Markov modell, döntési fa modell, érzékenységi vizsgálat, egészség-gazdaságtani modellezés, inkrementális költség-hatékonysági ráta (ICER).

### Bevezetés

Az egészségügyi kiadások behatároltsága világszerte komoly problémát jelent az egészségügyi rendszerek finanszírozóinak. Az egészségügyben meglévő haszonáldozat-költségek miatt, ha egy adott terápiát közfinanszírozásban részesítünk, azal csökken a más technológiákra allokálható erőforrások mennyisége. A társadalmi haszon maximalizációja ezért csak a leginkább költség-hatékonyság egészségügyi technológiák szubvencionálásával oldható meg. Mivel a gyógyszeres technológiák felhasználásának finansziális terhei ezen belül komoly részarányt képviselnek, a gyógyszerek regisztrációjának eddigi hármastételrendszer – hatásosság, minőség, biztonságosság – mellett mára számos országban a költség-hatékonyság is a közfinanszírozói támogatás odaítélésének egyik feltéte-

lévé vált. Emellett a befogadási döntés kapcsán megvizsgálandó a finanszírozhatóság és az egyenlő hozzáférés biztosításának lehetősége; vagyis a költség-hatékonyság igazolása a gyógyszer támogatásának szükséges, de nem elégséges feltétele. Azon gyógyszerek támogatása, amelyek nem felelnek meg a fenti kritériumrendszernek, össztársadalmi szinten jóléti veszteséget okoz, hiszen egyéb, magasabb társadalmi hasznosságot eredményező terápiáktól veheti el a korlátozott erőforrásokat.

A fentiek értelmében a gyógyszerek befogadása előtt a döntéshozóknak az alábbi kérdéseket célszerű feltenni:

- Hatásos-e az új gyógyszer? (Gyorsabban gyógyul-e a beteg az új gyógyszerrel, mint a placebóval?)
- Nyújt-e az új gyógyszer többlet egészségnyereséget, mint a jelenlegi standard terápia?

– A többlet egészségnyereséget elfogadható áron nyújtja-e?

A fenti kérdéseken túlmenően a makroszintű finanszírozói döntéshozatal az alábbiak megválaszolását igényli:

– Van-e az új gyógyszer befogadására elegendő pénz?

– Készen áll-e az infrastruktúra az új készítmény alkalmazására?

– Biztosítható-e az egyenlő hozzáférés?

– Az adott egészségügyi eljárás népegészségügyi szempontból fontos problémára ad-e választ?

### Modellezés az egészség-gazdaságtani elemzésekben

A teljes körű egészség-gazdaságtani elemzések (költség-minimalizációs, költség-hatékonysági, költség-hasznossági és költség-haszon elemzések) legalább két alternatív eljárás költségét és egészségnyereségét hasonlítják össze [1]. A fenti számításokhoz több, különböző típusú adatra van szükség (hatásosság/eredményesség adatok, életminőség súlyok, költségtételek). Mindezek a legkritikább esetben találhatóak meg egyetlen klinikai vizsgálatban. A klinikai vizsgálatok továbbá – például magas költségigényük, etikai okok miatt – gyakran sem a felölelt időtartam, sem a vizsgált betegszám tekintetében nem olyan volumenűek, ami egy krónikus terápia befogadásának teljes hosszú távú társadalmi-gazdasági hatásait bemutathatná. Nem vitatva természetesen a magas evidenciájú, jó minőségű klinikai vizsgálatok helyét a tudományos bizonyítékok hierarchiájában, fontos megjegyezni, hogy a klinikai vizsgálatok általánosíthatósága a mindennapi gyakorlatra és döntéshozatalra korlátozott. A vizsgálatokban résztvevő betegek gyakran szelektáltak, nem reprezentálják megfelelően az átlagos betegkört. A köztes vizsgálati végpontok (pl. biológiai paraméterek) gyakran nehezen értelmezhetőek a finanszírozási döntéshozók számára, ugyanakkor a kemény végpontok mérésére a vizsgálatok nem rendelkeznek kellő statisztikai erővel. Ráadásul nem is végezhető minden technológia esetén kettős vak randomizált kontrollcsoportos klinikai vizsgálat.

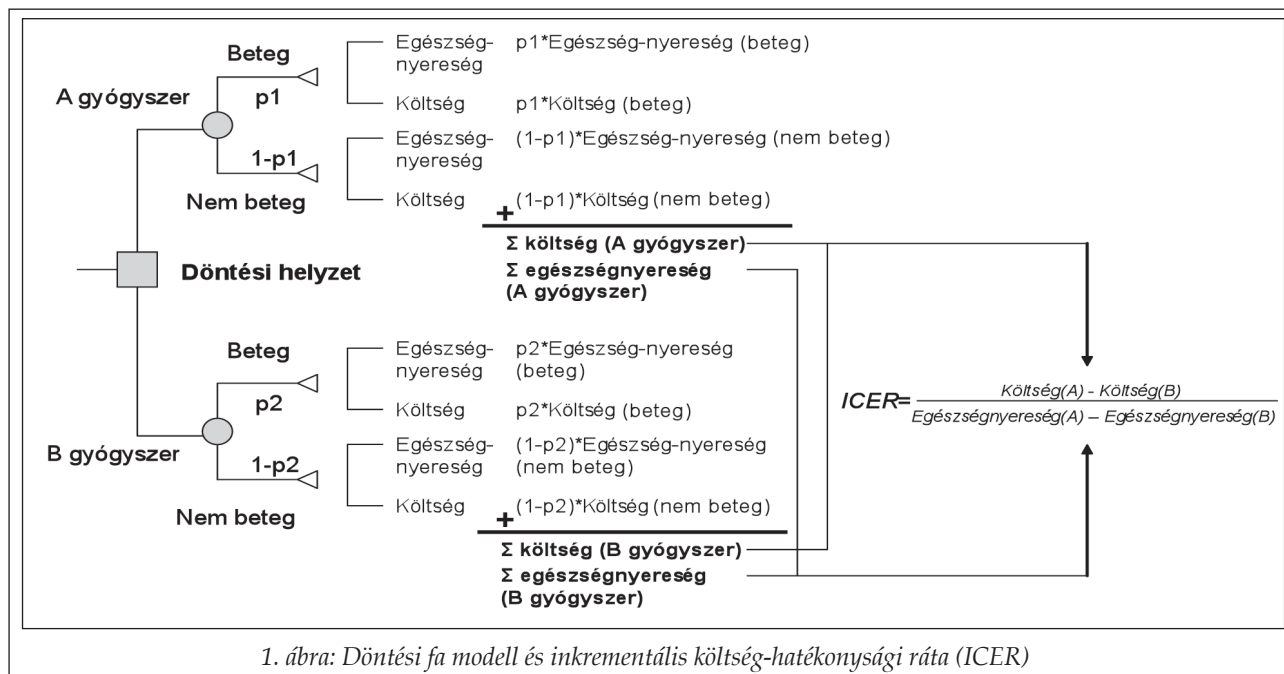
Az egészség-gazdaságtani modellek az egészségügyi technológiákról nyerhető információk matematikai módszerekkel történő szintézisei, a fenti összehasonlítás elvégzésének érdekében [2]. Modellek segítségével tehát akár több különböző vizsgálat eredményei is szintetizálhatók, ezen keresztül jobban megoldható a vizsgált populációról az

extrapoláció a teljes lakosságra. A gyakran rövid ideig tartó klinikai vizsgálatok hatásosság adatai modellek alkalmazásával időben is kiterjeszthetővé válnak, lehetőséget biztosítva az időpreferencia-tényező költségek és eredményesség tekintetében történő figyelembevételére (diszkontálás). Több különböző komparátor technológia összevetése is megoldható, valamint az elemzőket a probléma strukturált kezelésére ösztönzi. Ez alatt nemcsak az adatok modellezés során történő rendszerezése értendő, hanem az is, hogy a modell a valóságot egyszerűsítve ábrázolja. Ennek során azonban ügyelni kell arra, hogy az egyszerűsítés okozta kompromisszumok ne vezessenek olyan végeredményekhez, amelyek a valóság téves interpretációját okozzák. A modellezés helytelen alkalmazása – a helytelen kérdésfeltevés, nem megfelelő minőségű (evidenciaszintű) vizsgálatok alkalmazása, releváns tudományos bizonyítékok szándékolt vagy véletlen elhagyása, nem megfelelő komparátor alkalmazása, helytelen nézőpont (perspektíva) vagy nem megfelelő típusú modell alkalmazása, nem megfelelő módszertannal készült érzékenységvizsgálatok, számítási pontatlanságok, az eredmények rossz interpretációja – téves eredményekre vezethet a döntéshozatal előkészítése során.

Az egészség-gazdaságtani modelleknek három alaptípusa van, a döntési fa modell, a Markov- és a szimulációs modell, amelyek közül a dolgozat az előbbi két típussal foglalkozik részletesebben.

### Döntési fa modell

Az 1. ábra a döntési fa modellek legegyszerűbb alaptípusát mutatja. A modell a várhatóérték-elméleten alapul [3]. A bal oldalon lévő téglalap két egészségügyi technológia, jelen esetben A és B gyógyszer közötti választás helyét mutatja (*decision node*). A gyógyszer mellett a betegség valószínűsége p1, B gyógyszer mellett a betegség valószínűsége p2. A döntési pont után a beteg a következő elágazási pontban (körrel jelölt *chance node*) már az adott valószínűség szerint halad további valamelyik, háromszöggel jelölt (*terminal node*) végpontba (jelen esetben beteg, ill. nem beteg), azonban feltétel, hogy a fenti betegutak egymást kölcsönösen kizárják. Minden egyes végponthoz hozzárendelhető egy egészségnyereség mutató (pl. életminőséggel korrigált életév, QALY, quality adjusted life years) és az adott állapothoz rendelhető költségek. A lehetséges választás mindkét ága (A és B gyógyszer) esetén mind a költségeket, mind az egészségnyereséget úgy összegzi a modell, hogy az egyes

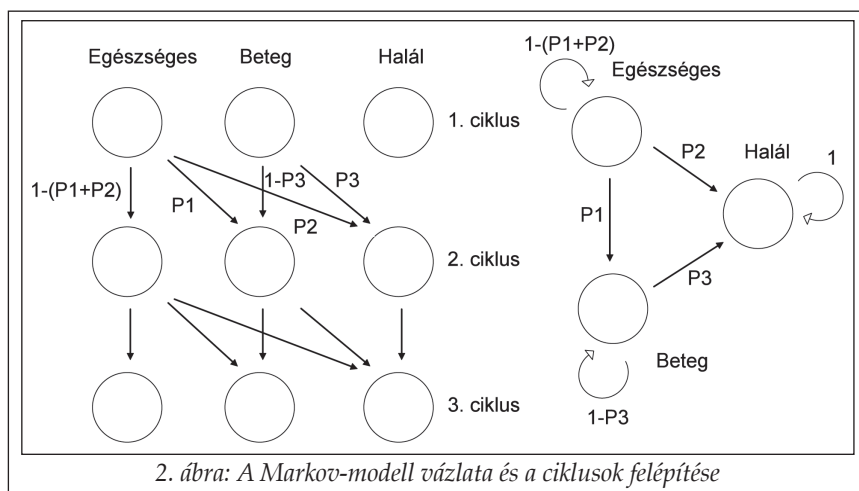


állapotokba kerülés valószínűségével súlyozza mind a költség, mind az egészségnyereség értékét. A fenti modell természetesen igen leegyszerűsített, hiszen akár több kompetitív technológia összevetése is elképzelhető, míg a döntési fa ágai tovább bővíthetők a hospitalizáció, mellékhatások stb. valószínűségeinek, költségeinek, életminőségre gyakorolt hatásainak figyelembevételével. A növekményi (inkrementális) költséghatékonysági ráta (incremental cost effectiveness ratio, ICER) kiszámolása során A és B gyógyszerek súlyozott és terápiás karonként összesített költségértékeinek különbségét osztjuk A és B gyógyszerek súlyozott és terápiás karonként összesített egészségnyereség értékeinek különbségével. Az így nyert ICER érték használható a transzparens befogadás-politikai döntéshozatal előkészítéséhez. A döntési fa modell előnye az egyszerű felépítés, hátránya, hogy nem képes kezelni az időbeliséget, pl. a diszkontálás során, vagy a krónikus betegségek modellezésénél.

### Markov-modell

A Markov modellek alkalmasak az események időbeliségének kezelésére, így a krónikus betegségek modellezésére. Az időbeliség jelentősége egyrészt az adott esemény előfordulásának időbeli bizonytalanságában, másrészt az időpreferencia kérdésében (diszkontálás) mutatkozik meg. A Markov-modellekben egymást kölcsönösen kizáró betegállapotok találhatók, amelyek közötti mozgás átmeneti valószínűségekkal írható le. A 2. ábra

jobb oldala egy egyszerű Markov-modell struktúráját mutatja be, „felülnézetből”. Ebben a modellben három betegállapot különíthető el: „egészséges”, „beteg” és „halott”. Amint a 2. ábrán látható, egészséges ember a fenti modell szerint két másik állapotba mehet át egy adott ciklusnyi időtartam alatt:  $p1$  valószínűséggel a „beteg” állapotba és  $p2$  valószínűséggel a „halál” állapotába. (Az első ciklus – „egészséges” állapotból a második ciklus – „beteg”, illetve második ciklus – „halál” állapotba). Mivel a modellben szereplő betegekkel mindenképpen kell, hogy történjen valami (betegek menet közben nem léphetnek ki a modellből és be a modellbe), ezért azok, akik sem a „beteg” állapotba, sem a „halál” állapotába nem kerültek,  $1-(p1+p2)$  valószínűséggel változatlanul az „egészséges” stádiumban maradnak. (Az első ciklus „egészséges” állapotból a második ciklus „egészséges” állapotba). Ezt a lehetőséget a 2. ábra jobb oldalán látható, önmagukba visszatérő nyilak jelképezik. Az első ciklus elteltével a „beteg” státusba, ahogyan az ábra átmeneteket jelző nyilak mutatják, a korábban ebben a státusban lévők közül  $(1-p3)$  valószínűséggel és az egészségesek közül  $(p1)$  valószínűséggel érkezhetnek. (A második ciklus „beteg” állapotba, összesen két helyről: az első ciklus „beteg” állapotból valamint az első ciklus „egészséges” állapotból). A következő ciklusra „beteg” státusban  $1-p3$  valószínűséggel maradhatnak, vagy a „halál” állapotába kerülhetnek ( $p3$  valószínűséggel, például az első ciklus „beteg” állapotból két helyre: a második ciklus „beteg” álla-



### Szimulációs modellek

Kétfőtípusukamikroszimulációs és a discrete event simulation (DES) modellek. Előbbi egyszerűen csak az egyes betegek betegútjainak nagyszámú ismétlése alapján egyedileg számolja a költség és eredményesség adatokat, míg utóbbi az egészségi állapotok helyett az események közötti időt szimulálja. A szimulációs modellek bonyolultságuk miatt nem képezik jelen dolgozat tárgyát.

### Inkrementális költség-hatékonyság és döntéshozatal

potba és a második ciklus „halál” állapotba). A „halál” státus úgynevezett gyűjtőállapot, ahonnan nem lehetséges továbblépés (a következő ciklusban ebben az állapotban való ismételt tartózkodás valószínűsége értelemszerűen 1, lásd a 2. ábra jobb oldalán a „halál” állapotánál az önmagába forduló nyilat), a betegek  $p_2$  valószínűséggel érkehetnek az „egészséges” és  $p_3$  valószínűséggel a „beteg” státusból. Minden állapothoz pontos költség és eredményesség mutató rendelhető [4]. A 2. ábra bal oldala a Markov-modell egymást követő ciklusait is ábrázolja a betegségstátusokon kívül. Ily módon minden beteg mozgása egy kétdimenziós mátrixban modellezhető. Mind a vizsgálandó, mind a komparátor terápiára felépítve a fenti modellstruktúrát, a modell ciklusonként összegzi a költségeket és egészségnyereséget, amelyeket külön-külön diszkontálva és összegezve a döntési fánál leírt módon képezhető az ICER hányadosa. Természetesen a fent ismertetett modell is erősen egyszerűsített, az számos további státussal bővíthető. A modell hátránya, hogy a korábbi ciklusok eseményeitől független, hogy az új ciklusban milyen betegségstátusba kerül a beteg.

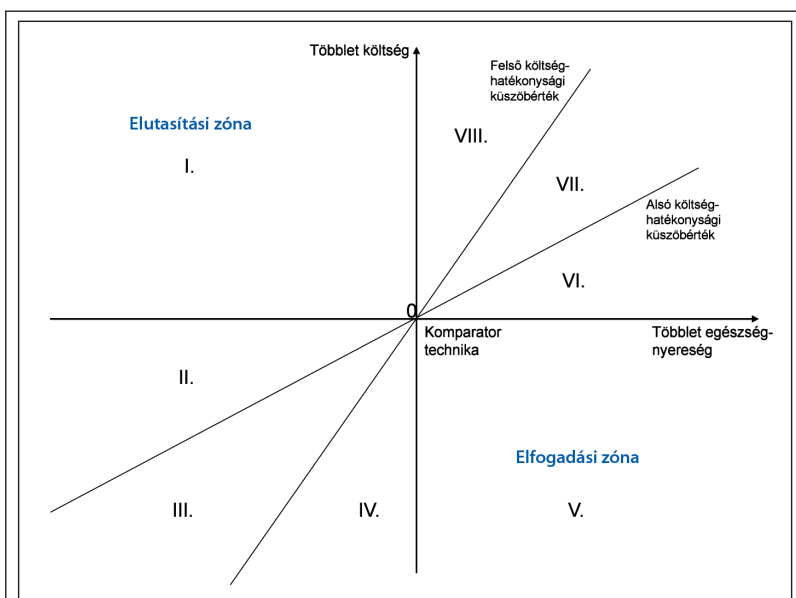
A Markov-modellek lehetnek ún. Markov lánc modellek, itt az átmeneti valószínűségek időben állandóak. Az orvosi gyakorlatban azonban az események bekövetkezésének kockázata az idő előrehaladtával gyakran változik (több éves távlatban jellemzően nő), a Markov folyamat modellek ezt hivatottak modellezni. Ez esetben a modell bemeneti paraméterei ciklusonként eltérhetnek. A betegek kiindulási eloszlása alapján megkülönböztethetünk incidencia és prevalencia-modelleket: előbbiek esetén a betegek mindegyike adott státusból indul ki, míg az utóbbi esetben a modell indulásakor prevalencia-adatokon alapuló eloszlás szerint már minden státusban vannak betegek.

A 3. ábrán látható költséghatékonysági térkép (*cost effectiveness plan*) segíti a döntéshozatal előkészítését. A kétdimenziós koordináta-rendszer tengelyeinek metszéspontjára helyezzük el a komparátor egészségügyi technológiát. A vízszintes tengelyen a komparátorhoz képest nyújtott többlet egészségnyereség, a függőleges tengelyen pedig a komparátorhoz képest jelentkező többlet költség kerül bemutatásra [5]. Az ICER két esetben lehet negatív: ha vagy a költségek, vagy az egészségnyereség előjele negatív, míg a hányados másik tényezőjének előjele pozitív. A döntés mindkét esetben egyértelmű: ha az új technológia a komparátorhoz képest többlet költségért kevesebb egészségnyereséget biztosít (I., bal felső kvadráns), az ICER előjele negatív lesz (az inkrementális költség pozitív, az inkrementális egészségnyereség előjele negatív), az új terápia befogadása nem javasolható (az új stratégiát dominálja a régi). Ha azonban az új technológia kevesebb költségért biztosít többlet egészségnyereséget (V., jobb alsó kvadráns), az ICER előjele ismét negatív lesz (az inkrementális költség negatív, az inkrementális egészségnyereség előjele pozitív), ebben az esetben a technológia közfinanszírozásba való befogadása javasolt, hiszen az új stratégia dominálja a régit.

Nehezebb a döntés a jobb felső kvadráns esetén (VI., VII., VIII.), ahol az új technológia a komparátorhoz képest többlet költségért többlet egészségnyereséget biztosít. Az új egészségügyi technológiák esetén általában ez a helyzet. Ha a nyújtott többlet egészségnyereség (QALY) és azon küszöbérték szorzata, amit a finanszírozó 1 QALY nyereségért hajlandó kifizetni (threshold, I. táblázat), megha-



ladja az új terápia által okozott többletköltségeket, a terápia szintén befogadásra javasolható, ha egyébként a hozzáférés minden beteg számára biztosítható. Az ICER értéke ez esetben alacsonyabb, mint a küszöbérték (VI.). Ha azonban az ICER értéke egyértelműen meghaladja a küszöbértéket (VIII.), (a többlet egészségnyereség küszöbértékkel való szorzata kisebb, mint a felmerülő többletköltség), az új gyógyszer befogadása általában nem javasolt (kivéve egyes speciális eseteket, pl. a ritka betegségeket, tumoros betegeket, kis betegszámú egyedi méltányossági eseteket). Abban az esetben, ha nem egy konkrét küszöbérték, hanem egy alsó és felső sáv van meghatározva (VII.), a sávba eső új terápia befogadását a



3. ábra: Költség-hatékonysági térkép a döntés előkészítéséhez

kezelésbe bevonni szándékozott betegszám, egészségpolitikai célkitűzések, méltányossági szempontok dönthetik el. Előfordulhat olyan eset is, hogy az új egészségügyi technológia a komparatorhoz képest kevesebb egészségnyereséget biztosít, azonban a járulékos költségek is csökkennek. Az ICER ez esetben szintén pozitív lesz, a racionális döntéshozatal pedig a QALY veszteség és a költség megtakarítás egymáshoz viszonyított arányán múlik. Ha minimális QALY veszteség komoly költségmegtakarítással jár (IV., például olyan generikus gyógyszer esetén, ahol a generikus gyártók nem alkalmazhatják az originális gyártó még szabadalomvédett technológiai fejlesztését; optimális esetben ilyen lehet a generikus piac), akkor a befogadás javasolható, hiszen az így felszabaduló erőforrások az átlagosnál magasabb költség-hatékonysági mutatójú készítmények (pl. daganat ellenes terápiák) befogadásának finanszírozási alapjait biztosíthatják. Ha a potenciális költségmegtakarításhoz elfogadhatatlan mértékű QALY veszteség rendelhető (II.), az új technológia közfinanszírozásba való befogadása nem javasolható.

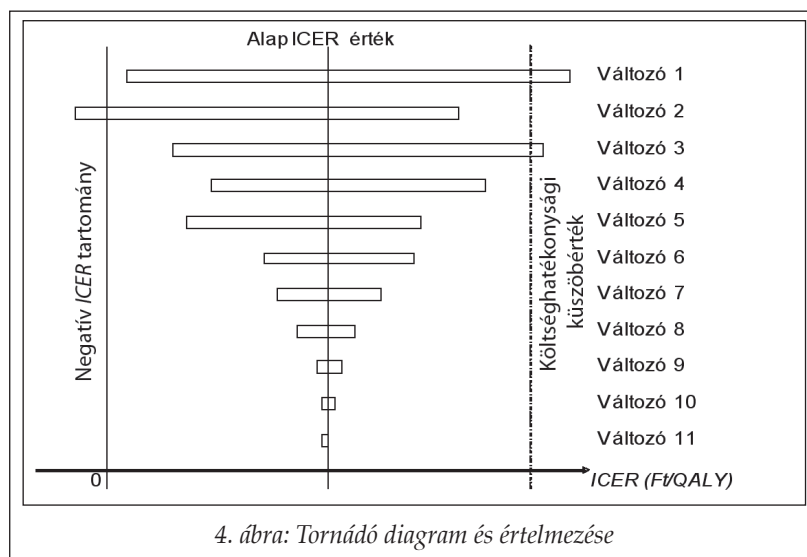
Az egészség-gazdaságtani modellek és a segítségük-

kel számítható ICER értéke önmagában nem alkalmas arra, hogy egy egészségügyi technológia befogadásáról szóló döntés alapjául szolgáljon; a támogatás odaítélésének szükséges, de nem elégséges feltétele a megfelelő ICER érték [6]. Emellett egyéb egészségpolitikai célkitűzések (pl. méltányosság, népegészségügyi szempontok) és a költségvetési hatás is befolyásolja a támogatásba történő befogadást, ezért az egészség-gazdaságtani modellek eredményei nem helyettesítik a döntést, hanem a döntés előkészítését segítik, a döntés kompetenciája és felelőssége az egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozóké.

I. táblázat

Költség-hatékonysági küszöbértékek egyes fejlett országokban az egészségügyi technológiák befogadásához (\*súlyozva az egészségkárosodás mértékével)

Ország neve	Küszöb értéke	Referencia	Referencia éve
Nagy-Britannia	20000 - 30000 GBP	[7]	
Ausztrália	42000-76000 A\$	[7]	2001
Hollandia	80000 EUR*	[8]	2006
Új Zéland	20000 NZ\$	[7]	2002
Svédország	500000 SEK	[9]	
USA	100000 USD	[7]	2001
Kanada	20000-100000 C\$	[9]	
WHO ajánlás	GDP / fő 1-3 szorosa	[9,10]	
Nyugat-Európa	44000-50000 EUR	[9,11]	2004



### Érzékenységi vizsgálatok

A modellben lévő adatok bizonytalanságának a kezelésére érzékenységi vizsgálatokat alkalmaznak. Ezek alaptípusai a determinisztikus (egy és kétváltozós, illetve szcenárió elemzés), valamint a probabilisztikus érzékenység vizsgálatok.

#### Determinisztikus érzékenység vizsgálat

1. *Determinisztikus egyváltozós érzékenység vizsgálat*  
 esetén a modell bemeneti változóinak értékét egy adott intervallumban (pl.  $\pm 5\%$ -kal) egyenként megváltoztatjuk. Az így nyert alsó és felső ICER értékeket változónként feljegyezzük. A változókat az ICER szélső értékeinek távolsága (különbsége) alapján tornádó diagramban ábrázoljuk, úgy, hogy a legszélesebb ICER intervallumú változót (amire a modell a legérzékenyebb) legfelülre helyezzük el. A 4. ábrán az 1. és a 3. változó a szélső értéket felvéve az ICER-t úgy befolyásolja, hogy az már meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket, ezért ez a változó bizonytalanak tekinthető, hiszen a javasolt befogadás politikai döntést is megváltoztatja. A 2. változó szélső értéke a 4. ábra szerint a negatív ICER tartományba is kerülhet, vagyis ilyen szélső érték mellett az új terápia már domináns vagy dominált is lehet. Ebben a példában tehát az első három változó értékét célszerű ellenőrizni, hiszen a döntés nagymértékben függ az értéktől. A változtatás intervalluma nem egyértelműen meghatározott érték, így nincsenek „jó”, vagy „rossz” változók sem, a tornádó diagram a modell és a változók egyfajta karakterisztikáját mutatja be. A diagram helyes

interpretációjához azonban fontos ismerni, hogy milyen intervallumon belül változtatták meg a változókat, hiszen más érzékenységet jelent, hogyha a  $\pm 10\%$ -os változtatás után csúszik át egy változó által befolyásolt ICER érték például a küszöbértéken túlra, mintha mindössze  $\pm 1\%$ -os változtatás esetén teszi ugyanezt. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez [12] a bizonytalanság kezelésére minimálisan a fenti érzékenységvizsgálatot tartja szükségesnek. Előnye az egyszerű kivitelezhetőség és a jó interpretálhatóság. Hátránya, hogy nem képes figyelembe venni, hogy ha egy paramétert megváltoztatunk, az gyakran egy vagy több másik paraméter megváltozásával is jár.

2. *Determinisztikus kétváltozós érzékenységvizsgálat:* két inputparaméter változtatásának összes lehetséges kombinációja függvényében mutatja az ICER változását.
3. *Szcenárió elemzés:* szintén előre meghatározott (determinisztikus) változó értékek mentén végzi az érzékenységvizsgálatot, oly módon, hogy minden paraméter potenciálisan legkedvezőbb és legkedvezőtlenebb értékét veszi figyelembe az ICER érzékenysége számításánál, így egy legjobb és egy legrosszabb forgatókönyvre érvényes ICER értéket kapunk eredményül.

#### Probabilisztikus érzékenységvizsgálat

Ebben a típusú érzékenységvizsgálatban több paraméter is változhat egyszerre, a modell az inputok statisztikai eloszlásfüggvénye alapján véletlenszerűen választ a modellbe bemeneti változókat, míg az eredményeket (a több ezer vagy tízezer inputkombinációs lehetőség ICER értékét) pontfelhő diagramon ábrázolja a költség-hatékonysági térképen. A valósághoz jól közelítő ICER érték így a pontok sűrűsége alapján lesz leolvasható. A probabilisztikus érzékenység vizsgálat kifinomultabb; hátránya, hogy valamennyi bemeneti paraméter eloszlásfüggvényét pontosan ismerni kell, illetve ezzel kapcsolatosan, hogy implementációja sokkal komolyabb statisztikai felkészültséget feltételez.

Mivel az ICER egy hányados érték, ezért a bizonytalanságot nem lehet a klinikai végpontokhoz hasonlóan konfidencia intervallummal ábrázolni. A konfidencia intervallum alapján ugyanis azok az

értékek esnének ki, melyek esetében az osztó (azaz az egészségnyereség változása) nullához közeli, és nem a valódi szélsőértékek. Emiatt a konfidencia intervallum helyett az ún. költség-hatékonysági elfogadási görbe ábrázolja a költség-hatékonysági elemzésekben rejlő bizonytalanságot. Ez egy olyan kétdimenziós koordináta-rendszer, ahol a vízszintes tengelyen ábrázolt, 1 QALY-ért való fizetési hajlandóság függvényében ábrázoljuk a függőleges tengelyen a helyes döntés százalékos esélyét (ti. hogy a befogadott terápia az alkalmazott küszöb-érték mellett valóban költség-hatékony).

### Összefoglalás

A megfelelő minőségű egészség-gazdaságtani modellek legfőbb ismérvei az átláthatóság, követhetőség és értelmezhetőség. Ha a modell bemeneti paramétereit, struktúráját ismerjük, ezen adatok birtokában a modell reprodukálható és ellenőrizhető. Tökéletes modellek nincsenek, ezért minden egyes modell fejlesztése során konzervatív hozzáállást mutat, ha a modell készítője ismerteti modellje korlátait, a modell érzékenysége szempontjából fontos bemeneti paramétereket. Ha a modellek tökéletességére törekszünk, az további költségek generálásával jár, túl bonyolulttá teszi a modellt, csökkenti az átláthatóságot. Ezért fontos megtalálni a helyes arányt a komplexebb modell generálta többletköltségek és az általa nyerhető eredmények (pontosabb döntések) között. A modell értékelésekor fontos figyelembe venni, hogy az a valóság leképezésekor milyen mértékű kompromisszumokat kötött, és hogy ezek a kompromisszumok egy elfogadható mértéken belül vannak-e? Ha a modellt jobban közelítjük a valósághoz (ezáltal növeljük komplexitását), a másik oldalon veszíthetünk az érthetőségéből; valamint többlet erőforrások szükségesek (mind az adatok pontossága, informatikai rendszerek, mind a fejlesztéssel foglalkozó szakemberek munkaidejének tekintetében) a kifejlesztéshez. A racionális befogadás-politikai döntéshozatal magasabb összetársadalmi hasznosságot eredményez. Ezért a jó minőségű adatokon nyugvó, átlátható, érzékenységvizsgálattal megfelelően

alátámasztott modellek segíthetnek az olyan egészségügyi technológiák kiszűrésében, amelyek közfinanszírozására nem állnak rendelkezésre erőforrások; ezzel biztosítva (de legalábbis nem elvéve) a forrásokat a valóban költség-hatékonynak tekinthető technológiák támogatására.

### IRODALOM

1. Kaló, Z., Bodrogi, J.: A farmakoökonóma szerepe és jelentősége. In: Vincze, Z., Kaló, Z., Bodrogi, J.: – Bevezetés a farmakoökonómiába. Medicina, Budapest, 2001. pp. 7-24.
2. Brandtmüller, Á., Gulácsi, L.: A modellezés szerepe az egészség-gazdaságtani elemzések során. In: Gulácsi, L.: Egészség-gazdaságtan. Medicina, Budapest, 2005. 439-496.
3. Berger, M.L., Bingefors, K., Hedblom, E.C., Pashos, C.L., Torrance, G.W.: Health care cost, quality and outcomes – ISPOR book of terms. ISPOR, USA, 2003. 65-67. old.
4. Drummond, M.F., Schulper, M.J., Torrance, G.W., O'Brien, B.J., Stoddart, G.L.: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University Press, New York, 2005. 295-299. old.
5. Briggs, A.: Handling uncertainty in economic evaluation. In: Drummond, M., McGuire, A.(ed): Economic evaluation in health care. Oxford University Press, 2001. pp. 172-214.
6. Kuntz, K., Weinstein, M.: Modelling in economic evaluation. In: Drummond, M., McGuire, A.(ed): Economic evaluation in health care. Oxford University Press, 2001. pp. 141-171.
7. <http://www.agah.info/uploads/media/What-does-the-society-want-Schlander.pdf> [2009.03.30]
8. [http://www.imta.nl/publications/imta\\_newsletter\\_4\\_1.pdf](http://www.imta.nl/publications/imta_newsletter_4_1.pdf) [2009.03.30]
9. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=19&id=901> [2009.03.30]
10. Jenei, Gy., Brandtmüller, Á., Kárpáti, K., Májer, I., Brodszky, V., Gulácsi, L.: A gyógyszer-finanszírozás módszertani alapjai és költséghatékonysági elemzése. Budapesti Corvinus Egyetem, Közzolgálati Tan-szék Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport.
11. Eichler, H.G., Kong, S.X., Gerth, W.C., Mavros P., Jonsson, B.: Value Health 7, 518-528 (2004)
12. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez (2002 Egészségügyi Közlöny, LII. Évfolyam 11. szám 1314-1334. oldal)

[Érkezett: 2009. június 2.]

## Támogatás nélküli antibiotikum fogyasztási adatok elemzése és értelmezése

MATUZ MÁRIA<sup>1\*</sup>, BENKŐ RIA<sup>1</sup>, DORÓ PÉTER<sup>1</sup>, HAJDÚ EDIT<sup>2</sup>, SOÓS GYÖNGYVÉR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szeged, Szikra u. 8. – 6725

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged, Semmelweis u. 6. – 6725

Levelező szerző: mmatus@gmail.com

### Summary

Matuz, M., Benkő, R., Doró, P., Hajdú, E., Soós, Gy.: *Analysis and interpretation of non-reimbursed antibiotic use data in Hungary*

The present paper describes one special field of the Hungarian ambulatory care antibiotic consumption: it focuses on the non-reimbursed antibiotic use and interprets it by using different measurement units, including the WHO recommended DDD per 1000 inhabitants and per day. The most commonly dispensed active agents belonged to the penicillin, tetracycline or sulfonamide antibacterial groups. Although the non-reimbursed antibiotic use increased during the study period, it was still low in 2004, representing ~2% of total Hungarian ambulatory care antibiotic use. Our study also revealed interregional differences in the non-reimbursed antibiotic use, which was outstanding in some western Hungarian counties.

**Keywords:** non-reimbursed dispensing, antibiotic, Hungary, pharmacy, units of measurement.

### Összefoglaló

A tanulmány a magyarországi antibiotikum felhasználás egy speciális területét, a társadalombiztosítási (TB) támogatás nélkül kiadott antibiotikum fogyasztást elemzi és értelmezi többfajta kifejezési egység segítségével. Az antibiotikum kiadás nyers adatait részben az egészségügyi világszervezet által ajánlott ATC/DDD metodikával dolgoztuk fel. Tanulmányunk szerint TB támogatás nélkül a leggyakrabban expedált hatóanyagok a penicillinek, a tetraciklinek és a szulfonamidok csoportjába tartoztak. A nem TB támogatott antibiotikum kiadás az évek során emelkedést mutatott, de még a tanulmány záró évében is mindössze ~2%-a volt az összesített országos ambuláns antibiotikum felhasználásnak. Tanulmányunk a nem TB támogatott antibiotikum kiadás regionális különbségeire is rámutat, mely jellemzően egyes nyugati megyékben volt kiemelkedő.

**Kulcsszavak:** a nem támogatott gyógyszer kiadás, antibiotikum, Magyarország, gyógyszerérték, mértékegységek.

### Bevezetés

Az antibiotikumok az ambuláns akut ellátás leggyakrabban alkalmazott gyógyszercsoportjai közé tartoznak [1-4]. Mivel felírásuk gyakori, költségterhük magas (mind az Országos Egészségbiztosítási Pénztár, mind a beteg számára), nem megfelelő alkalmazásuk pedig számos következménnyel jár (pl. terápiás kudarc, antibiotikum rezisztencia helyzet súlyosbodása) [5, 6] ezért indokolt a felhasználásuk folyamatos elemzése. Magyarországon az antibiotikumok receptköteles és támogatásban részesülő gyógyszerek. Az európai SAR (Study on the Self-medication with Antibiotics and Resistance levels) felmérés szerint több európai országban előfordul az antibiotikumok recept nélküli kiadása [7]. Magyarországról nem jelent meg adat a nem támogatott antibiotikumok kiadásáról, így munkánkkal ezen hiányt igyekeztünk pótolni.

### Módszer

A szisztémás antibakteriális szerekre vonatkozó (ATC: J01), nem támogatott (NT) gyógyszerkiadási

adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából származnak. (Megjegyzés: hazánkban a termékek vonalkódos leolvasása miatt a vény nélkül kiadott gyógyszerekre vonatkozóan is vannak az egészségbiztosítónak adatai, melyet nem támogatott (NT) kategóriaként tartanak számon. Felmérésünk erre a kategóriára irányult). Az adatokat éves összegzésben, 2000-től 2004-ig terjedő időszakaszra országos és megyei bontásban kértük. A megkapott nyers (dobozszámban kifejezett), nem támogatott gyógyszerkiadásra vonatkozó adatokat több egységben is kifejeztük:

1. Ezer lakosra jutó éves antibiotikum mennyiség dobozszámban (dobozszám/1000 lakos/év).
2. Az egészségügyi világszervezet (WHO) által definiált DDD (Defined Daily Dose – átlagos napi adag) egységben [8], 1000 lakosra és 1 napra standardizálva (DDD/1000 lakos/nap).
3. Az egy közforgalmú gyógyszerértékben átlagosan egy hónap alatt kiadott antibakteriális gyógyszerek dobozszáma (dobozszám/gyógyszerérték/hónap).
4. Az egy közforgalmú gyógyszerértékre, egy hónapban jutó DDD-k száma (DDD/gyógyszerérték/hónap).



I. táblázat

Magyarországi nem támogatott szisztémás antibiotikum kiadás különböző egységekben kifejezve (%-os viszonyulása a nem támogatott antibiotikum kiadásnak az összesített antibiotikum felhasználáshoz)

Egység	2000	2001	2002	2003	2004
DDD/1000 lakos/nap	0,13 (0,67%)	0,14 (0,72%)	0,34 (1,95%)	0,39 (2,04%)	0,38 (2,08%)
DDD/gyógyszertár/hónap	19,87	21,45	52,93	59,33	57,96
Doboz/1000 lakos/év	9,43 (0,71%)	9,55 (0,75%)	23,82 (2,09%)	25,70 (2,13%)	24,40 (2,14%)
Doboz/gyógyszertár/hónap	3,93	4,04	10,06	10,82	10,27

A népességszámra és a gyógyszertárak számára vonatkozó adatokat a Központi Statisztikai Hivatal online elektronikus adatbázisából és a kiadványából nyertük [9]. Mivel a járóbeteg-ellátásban nagyon kis mértékű volt az intravénás gyógyszerforma kiadása (~0,5%-át tették ki az összes szisztémás antibiotikum forgalomnak), a parenterális gyógyszerformákat a további elemzésekből kizártuk.

A magyarországi forgalmazási gyakorlat szerint általában egy doboz antibiotikum egy kezelési periódusnak felel meg. Az átlagos kezelési időtartam meghatározására a következő becslést végeztük: a szilárd orális antibakteriális szerek (a szirupokat és szuszpenziókat kizártuk, mivel azokat szinte kizárólag gyermekeknek alkalmazzák) esetén kiszámoltuk, hogy a készítmények hány DDD-t tartalmaznak, tehát az adott „doboz” hány átlagos dózisú terápiás napra elegendő. Átlagolva az egyes szilárd orális készítmények DDD tartalmát, 10 körüli értéket kaptunk a 2004-es évre, azonban ha ezt az elméleti átlagot súlyoztuk az országosan kiadott dobozszámmal, akkor az érték ~ 6,5 DDD-nek adódott. Ezek alapján egy átlagos antibakteriális terápiát 7 naposnak vehetünk, mely tény segítségünkre lesz a fogyási adatok gyakorlati értelmezésénél.

A kezdőévben (2000) illetve a tanulmány utolsó évében (2004) történő támogatás nélküli antibiotikum kiadás összehasonlítására páros t próbát alkalmaztunk. Vizsgáltuk a nem támogatott (NT) antibiotikum kiadás megyei különbségeit, valamint Pearson-korrelációval kapcsolatot kerestünk a NT és a támogatott (T) antibiotikum kiadás, valamint a NT antibiotikum kiadás és az antibiotikumok ára között. Az adatokat MS Excell és SPSS 15 programcsomagok segítségével elemeztük.

### Eredmények

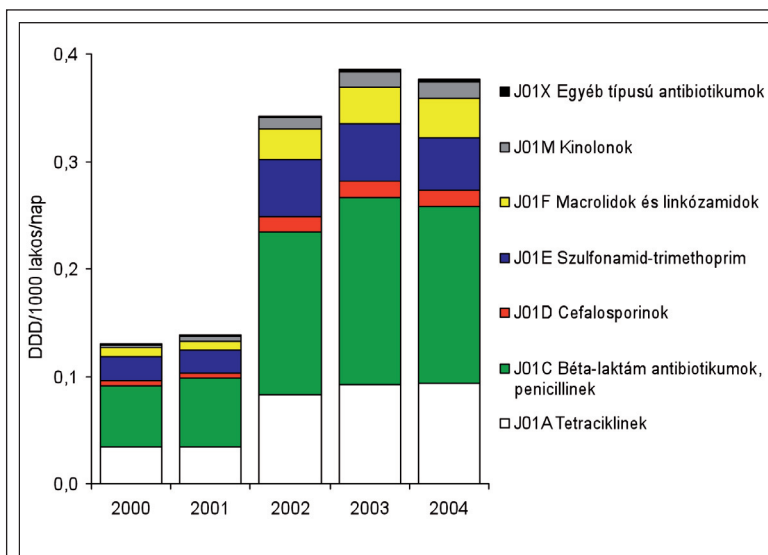
A vizsgált öt év nem támogatott antibiotikum kiadási adatait az I. táblázatban foglaltuk össze, amelyet a következőképpen értelmezhetünk. A tanul-

mány záró évében, 2004-ben a DDD / 1000 lakos / nap egységben kapott 0,38-as érték azt jelenti, hogy 2004 évben 1000 lakosra átlagosan 0,38 DDD mennyiségű, nem támogatott antibiotikum kiadás jut az év minden egyes napjára, azaz egy teljes év alatt az 1000 lakos  $0,38 \times 365 = 138,7$  DDD mennyiségű nem támogatott antibiotikum terápiához jutott. Ha figyelembe vesszük, hogy egy átlagos terápiát 7 naposnak definiáltunk, akkor ez a 138,7-es DDD érték 19,8 átlagos terápiának felel meg, azaz mondhatjuk, hogy 2004 év során 1000 emberre húsz (100 emberre kettő) egy hetes vény nélküli antibiotikum terápia jutott. Ez nagyjából 2%, tehát Magyarországon 2004-ben a lakosság ~2%-a érintett átlagosan a nem támogatott (t.i. vény nélküli) antibiotikum vásárlásban.

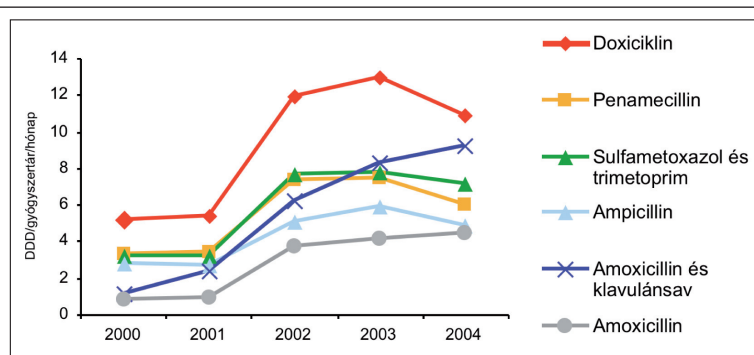
A másik egység szerint 2004-ben közelítőleg 58 DDD mennyiségű nem támogatott antibiotikumot adott ki átlagosan minden patika minden egyes hónapban. Ez hét napos antibiotikum kúrával számolva havonta közelítőleg nyolc fő terápiás ellátását jelenti az ország összes gyógyszertárában, éves szinten pedig gyógyszertáranként  $12 \times 8 = 96$  fő ellátását. Mivel egy gyógyszertárra átlagosan 5051 lakos jutott, a gyógyszertár az ellátottai 1,8%-ának (~2%) adott ki nem támogatott antibiotikumot.

Hasonló prevalencia adatokhoz jutunk a dobozszámban kifejezett értékek alapján is: 2004-ben 1000 főre átlagosan 24 doboz nem támogatott antibiotikum jutott, tehát az adott évben a lakosság 2,4%-a részesült egy doboznyi (egy hetes) antibiotikum kúrában. A gyógyszertár alapú megközelítés szerint szintén közelítően egyező gyakorisági adatokat kapunk, mivel egy hónap alatt egy gyógyszertár 10 főt látott el vény nélküli antibiotikummal (10,27 doboz / gyógyszertár / hónap), egy évben pedig mintegy 120 főt ( $10,27 \times 12$ ), ami az egy gyógyszertárra jutó 5051 lakosnak mintegy 2,3%-a.

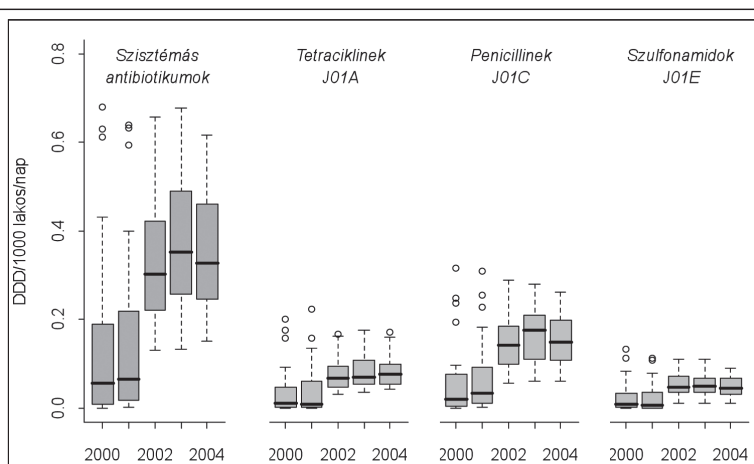
Elmondhatjuk, hogy mindegyik alkalmazott egység szerint 2004-ben egyöntetűen ~2%-os gyakoriság volt a nem támogatott antibiotikum kiadás.



1. ábra: Társadalombiztosítási támogatás nélkül leggyakrabban kiadott antibiotikum csoportok megoszlása Magyarországon, 2000-2004



2. ábra: Társadalombiztosítási támogatás nélkül kiadott leggyakoribb hatóanyagok országos szinten, 2000-2004.



3. ábra: Támogatás nélküli összesített és a három leggyakoribb kémiai alcsoportra vonatkozó szisztémás antibiotikumok kiadása az egyes megyékben, 2000-2004 (N=20)

A vizsgált öt éves időtartam alatt 2002-től kezdve emelkedett meg jelentősen a támogatás nélkül expedált antibiotikumok mennyisége, 2002 és 2004 kö-

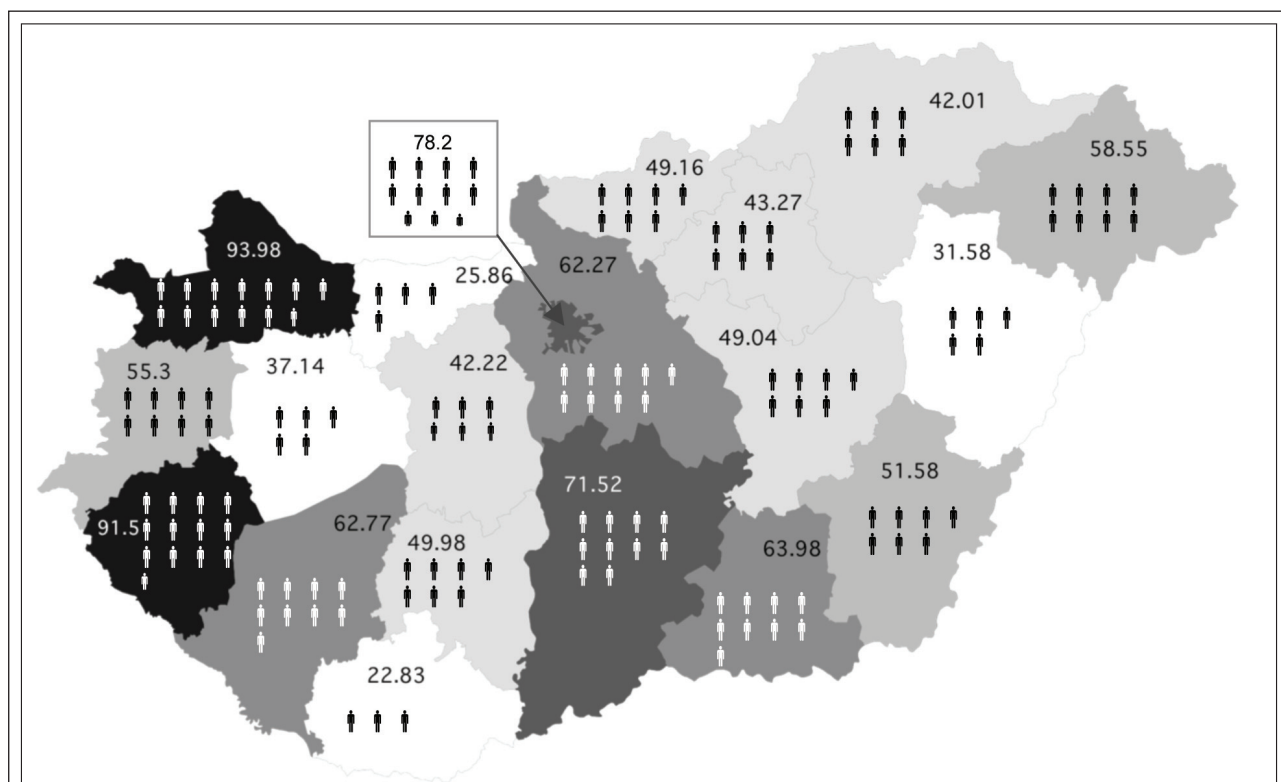
zött pedig stagnált az előbb említett 2%-os előfordulási gyakorisággal (1. táblázat). A tanulmány két végpontja közötti emelkedés statisztikailag is szignifikánsnak ( $0,16 \pm 0,23$  vs.  $0,35 \pm 0,14$  DDD/1000 lakos/nap,  $P < 0,001$ ) bizonyult.

A vizsgált időszakban a leggyakoribb támogatás nélkül expedált hatóanyagcsoportok a penicillinek, a tetraciklinek és a szulfonamidok voltak, 2002-évtől azonban a fluorokinolonokkal is számolni kellett (1. ábra). Hatóanyagok tekintetében a tanulmány első évében (2000) a doxiciklin, a penamecillin és a szulfametoxazol-trimetoprim kombináció volt a leggyakoribb TB támogatás nélkül kiadott antibiotikum, az öt éves periódus végére azonban a szűk spektrumú penamecillin helyett már gyakrabban adtak ki amoxicillin tartalmú készítményeket (2. ábra).

Megyei szinten vizsgálva az adatokat minden évben jelentős különbségeket észleltünk a nem támogatott antibiotikum kiadás gyakoriságában (3. ábra). A tanulmány záró évében a megyék között (4. ábra) négyszeres különbség mutatkozott (minimum vs. maximum: 22,8 vs. 94,0 DDD/gyógyszertár/hónap). A nem támogatott antibiotikum fogyaszt kézenfekvő kapcsolatba hozni a támogatott antibiotikum fogyasztással, valamint a készítmény árával. A Pearson-féle korreláció azonban nem mutatott összefüggést a nem támogatott és a támogatott antibiotikum kiadás mennyisége között ( $R = 0,122$ ;  $P = 0,226$ ), tehát a kettő egymástól függetlennek tűnik. Az ár tekintetében természetesen inverz kapcsolatot kaptunk, minél drágább volt a termék, annál kisebb mértékű volt annak nem támogatott kiadása. ( $R = -0,732$ ,  $P = 0,016$ )

### Megbeszélés

Hazánkban a forgalomban lévő és a társadalombiztosító által támogatott antibiotikumok gyógyszerári expedálás során alapvetően két esetben nem kapnak támogatást: ha külföldi vényre vannak felírva (a 2004 májusi európai uniós csatlakozás után már csak EU-n kívüli ország esetén), illetve ha vény nélkül adják ki. A vény nélküli antibio-



4. ábra: Megyei, támogatás nélküli antibiotikum kiadásra vonatkozó havi átlagos DDD-k száma gyógyszerháztanként (DDD/gyógyszertár/hónap) 2004-ben. (Az emberek száma mutatja hogy az adott megyében található gyógyszerháztanként havonta átlagosan hány embert láttak el 7 napos, nem támogatott antibiotikum kúrával.)

tikum kiadásnak van legális módja – mint minden vényköteles gyógyszerkészítménynek az ellenőrzött szerek kivételével – mégpedig ha orvos/állatorvos/gyógyszerész részére történik az expedíció, vagy ha közületi a gyógyszervásárlás. A szerzők tapasztalatai alapján antibiotikumok esetén mind a külföldi vényre történő kiadás, mind az orvosok/gyógyszerészek részére történő vény nélküli antibiotikum kiadás ritkának gondolt jelenség, ez utóbbi a vény hiányában történő magasabb összeg megfizetése miatt. Így tehát a nem támogatott antibiotikum expedíció lényegében jól közelítheti a lakosság részére nem legális módon, vény nélkül expedált antibiotikum mennyiséget.

Mivel az orvosi utasítás hiányában történő öngyógyszerezés (melynek egyik fontos forrása a vény nélküli azaz támogatás nélküli antibiotikum kiadás a gyógyszerháztanként) antibiotikumok helytelen használatához vezethet, ezért kíváncsok ezen jelenség mértékének az ismerete. Az antibiotikumokkal történő öngyógyszerezés átfogó tanulmányozását egy 19 európai országra kiterjedő tanulmány (SAR) tűzte ki célul. Mivel hazánk nem volt részese ezen programnak, munkánkkal ezt a hiányt kívántuk pótolni.

Eredményeink szerint, melynek során többfajta

megközelítésben és egységben fejeztük ki a nem támogatott, azaz lényegében vény nélküli antibiotikum kiadást, azt kaptuk, hogy Magyarországon a vény nélküli antibiotikum kiadás prevalenciája 2% körül volt a tanulmány utolsó 3 évében, míg a korábbi években ennek csak mintegy harmada (m: ez a becslés azon feltevés mellett igaz, ha egy személy egy évben csupán egyszer szerez be vény nélküli antibiotikumot). A 2% körüli prevalencia érték közelíti a SAR tanulmány által talált öngyógyszerezési arányt Izrealre (1,5%), Írországra (1,4%) és Szlovéniára vonatkozóan (1,7%), bár a különböző metodológia miatt nehéz az összehasonlítás [7].

A 2002-es évtől megfigyelt ugrásszerű emelkedés a vény nélkül expedált antibiotikumok mennyiségében egybe esett az antibiotikumok támogatási szintjének megváltozásával (70%-ról 50%-ra csökkent 2001. július 1-től), mely valószínűsítette számunkra az ár befolyásoló szerepét. További bizonyítékként szolgált a készítmény ára és a vény nélküli antibiotikum kiadás mértéke között talált fordított arányosság.

A legszélesebb körben TB támogatás nélkül expedált hatóanyagcsoportba a penicillinek, a tetraciklinek és a szulfonamidok tartoztak. Ezen antibiotikumok régi, a lakosság számára is jól is-

mert és aránylag olcsó készítmények. A penamecillin háttérbe szorulása és a szélesebb spektrumú antibiotikumok pl. amoxicillin tartalmú készítmények és a fluorokinolonok térnyerése a támogatott antibiotikum felhasználásban is megfigyelhető, valamivel korábbi évektől kezdődően [10].

Nemzetközi viszonylatban is a dél- és kelet-európai országokban is jellemzően a széles spektrumú, enzimgátlóval kombinált penicillineket (ATC: J01CR csoport) alkalmazták leggyakrabban orvosi recept nélkül [7].

A regionális elemzéseink során az egyes megyék között nagy különbséget találtunk a támogatás nélkül (t.i. vény nélkül) kiadott antibiotikumok mennyiségében. Korábbi külföldi tanulmányok szerint a vény nélküli antibiotikum kiadás összefüggést mutatott a vényre történő antibiotikum kiadással [11], míg mi nem találtunk kapcsolatot megyei szinten a vényre illetve vény nélküli antibiotikum expedíció mértéke között.

Úgy gondoljuk, hogy adataink részben alábecsülik az antibiotikumokkal történő öngyógyszerezést, mert egy jelenleg lezárt kérdőíves vizsgálat szerint a magyar betegek között jelentős egy másik öngyógyszerezési forrás, illetve annak lehetősége, amely az otthon tárolt „előző kúrából kimaradt” antibiotikumok bevételezt jelenti [12].

### Összefoglalás

Az antibiotikumok TB támogatás, azaz vény nélkül történő expedíciója a megfigyelt emelkedés ellenére ritkának mondható, átlagosan 2%. Eredményeink alapján az antibiotikum politikának többek között az antibiotikum készítmények árára és tá-

mogatására is kell fókuszálnia, mivel az antibiotikumok gyógyszer-tárból történő vény nélküli kiadásának további alacsony szinten tartásában a magas TB támogatás és a magas teljes ár játszik szerepet.

### IRODALOM

1. Straand, J., Rokstad, K., Heggedal, U.: *Acta Paediatr.* 87, 218-224 (1998).
2. Khatib, R., Daoud, A., Abu-Rmeileh, N.M., Mataria, A., McCaig, D.: *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 17, 1123-1130 (2008).
3. Sanz, E.J., Hernandez, M.A., Ratchina, S., Stratchounsky, L., Peire, M.A., Mestre, M.L., et al.: *Acta Paediatr.* 94, 1784-1790 (2005).
4. Drug Agency. *Rev. Pneumol. Clin.* 55, 65-74 (1999).
5. Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M.: *Lancet.* 365, 579-587 (2005).
6. Bronzwaer, S.L., Cars, O., Buchholz, U., Molstad, S., Goettsch, W., Veldhuijzen, I.K., et al. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 278-282 (2002).
7. Grigoryan, L., Haaijer-Ryskamp, F.M., Burgerhof, J.G., Mechtler, R., Deschepper, R., Tambic-Andrasevic, A. et al.: *Emerg. Infect. Dis.* 12, 452-459 (2006).
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs 2004.
9. Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2003. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2004. 281-287. old.
10. Benko, R., Matuz, M., Doro, P., Hajdu, E., Nagy, G., Nagy, E. et al.: *Orv. Hetil.* 147, 1215-1222 (2006).
11. Grigoryan, L., Burgerhof, J.G., Haaijer-Ruskamp, F.M., Degener, J.E., Deschepper, R., Monnet, D.L. et al.: *J. Antimicrob. Chemother.* 59, 152-156 (2007).
12. Szilva Boglárka: A magyar betegek antibiotikumokkal kapcsolatos ismerete, hozzáállása és viselkedése. Diplomamunka, Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, 2009.

[Érkezett: 2009. június 2.]



## Az ARC 239 hatása a miometrium és a cervix működésére patkányban, *in vitro*

GÁL ADRIENN, KOLAROVSZKI-SIPICZKI ZOLTÁN, GÁLIK MÁRTA, DUCZA ESZTER, MINORICS RENÁTA, KLUKOVITS ANNA, FALKAY GYÖRGY, GÁSPÁR RÓBERT\*

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged, Eötvös utca 6. – 6720  
Levelezési cím: gaspar@pharm.u-szeged.hu

### Summary

Gál, A., Kolarovszki-Sipiczki, Z., Gálik, M., Ducza, E., Minorics, R., Klukovits, A., Falkay, G., Gáspár, R.\*: *The effect of the ARC 239 on the myometrial and cervical action in the rat, in vitro*

The premature labour is one of the major challenges in the clinical practice. Finding new agents and mechanisms in the control of uterine activity is the main objective of the last decade's experiments. One of the new targets is the  $\alpha_2$ -adrenoceptors ( $\alpha_2$ -AR). The purpose of this study was to determine the effect of the  $\alpha_{2B/C}$ -adrenoceptor blocker ARC 239 on the myometrial contractions and the cervical resistance on pregnant rats, *in vitro*.

We identified the  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes proteins both in the myometrial and the cervical samples. In isolated organ studies, the ARC 239 exerted a strong inhibitory effect on noradrenaline-stimulated contractions. The effect of ARC 239 on labour-induced myometrial samples was also convincing. In the stretching test, the cervical resistance was increased and decreased in by ARC 239 on pregnancy days 18 and 20, respectively. ARC 239 did not have effect on the 22-day pregnant cervical samples. These results were supported by the cAMP studies.

We can conclude that, the  $\alpha_{2B}$ -adrenoceptors predominate and mediate contraction, while the  $\alpha_{2A}$ - and  $\alpha_{2C}$ -ARs decrease the contractile response to noradrenaline in 22-days-pregnant animals. In the pregnant cervix the  $\alpha_2$ -adrenoceptors can couple to both  $G_i$ - and  $G_s$ -proteins in the 18- and 20-day-pregnant samples, respectively, resulting in increase or decrease in the cervical resistance. Based on these facts we suggest that ARC 239 may open new perspective in the influence of premature labour.

**Keywords:**  $\alpha_2$ -adrenoceptor, pregnancy, subtype-selective antagonist, rat, cervical resistance.

### Összefoglalás

A koraszülés megakadályozására irányuló kutatások fő irányvonala az uterus aktivitást módosító új támadáspontok és hatásmechanizmusok azonosítása. Az egyik ilyen új célpont lehet az  $\alpha_2$ -adrenerg rendszer, melynek egyik altípus szelektív antagonistájának, az  $\alpha_{2B/C}$ -adrenerg receptor ( $\alpha_2$ -AR) blokkoló ARC 239-nek méhműködésre gyakorolt hatását kívántuk vizsgálni *in vitro*.

Western blot vizsgálatainkban igazoltuk az  $\alpha_2$ -AR altípusok jelenlétét a miometriumban és a cervixben. Izolált szervi kísérleteinkben az ARC 239 gátolta a noradrenalin által kiváltott kontrakciókat mind terminusban lévő, mind pedig hormon indukált koraszülés modellből származó szöveteken. A terhesség 18. napján a noradrenalin az ARC 239 jelenlétében fokozta, a 20. napon pedig gátolta a cervix rezisztenciát. A cAMP koncentrációjának változása összhangban volt az izolált szervi kísérletek eredményeivel.

Kísérleteink alapján megállapíthatjuk, hogy a 22. napos terhes és koraszülés modellből származó miometriumban az  $\alpha_{2A}$ -AR altípusokon gátló hatás mediálódik, míg az  $\alpha_{2B/C}$ -altípusok a kontrakció fokozásért felelősek. A terhes cervixben az  $\alpha_{2A}$ -AR altípus stimulációja/ $\alpha_{2B/C}$ -receptorok gátlása eltérőképpen befolyásolja a terhes patkány cervix ellenállását, mely hatás vélhetőleg a  $G_i/G_s$ -protein kapcsoltság dominancia változásának következménye. Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy az  $\alpha_{2A}$ -AR altípus szelektív gátlása új perspektívát nyithat a koraszülés elleni hatásmechanizmusok terén.

**Kulcsszavak:**  $\alpha_2$ -adrenerg receptor, terhesség, altípus szelektív antagonist, patkány, cervix rezisztencia.

### Bevezetés

A koraszülés napjainkban a szülészeti gyakorlat egyik legnagyobb kihívása: gyakoriságát az elmúlt évek erőfeszítéseinek ellenére sem sikerült 10% alá szorítani [1]. A 37. gesztációs hét előtt született csecsemőknél kialakult komplikációk jelentős mértékben felelősek az élet egészét beárnyékoló, többnyire légző-, illetve idegrendszeri kórképek kialakulásáért [2]. A születés idejének későbbre tolása a magzat túlélési esélyeit növeli, az éretlenségből adódó állapotok kialakulásának valószínűségét, súlyosságát csökkenti.

A koraszülés terápiáját segítő kutatások fő törekvése az uterus aktivitását befolyásoló új hatóanya-

gok és hatásmechanizmusok keresése. Az egyik ilyen új célpont lehet az  $\alpha_2$ -adrenerg rendszer, melynek egyik altípus szelektív antagonistájának, az ARC 239-nek méhműködésre gyakorolt hatását kívántuk vizsgálni *in vitro*. Az ARC 239-ről igazolták, hogy az  $\alpha_{2B}$ - és az  $\alpha_{2C}$ -AR-ok szelektív blokkolója [3]. Az  $\alpha_2$ -adrenerg receptorok ( $\alpha_2$ -AR) a szimpatikus idegrendszerben elsősorban mint autoregulátoros receptorok preszinaptikusan helyezkednek el és általában pertussis toxin szenzitív  $G_i$  proteinhez kapcsoltnak működnek. Aktiválódásuk következtében az adenilát-cikláz működése csökken, ami a ciklikus 3',5'-adenosin monofoszfát (cAMP) szint csökkenéséhez vezet [4]. Emellett gátlódik a  $Ca^{2+}$ , valamint fokozódik a  $K^+$  ioncsator-

nák vezetőképessége, melynek eredményeként a célsejt válaszképessége mérséklődik [5]. Korábbiakban beszámoltak arról, hogy számos faj, így a patkány és a humán uterus simaizomzatában is megtalálhatóak az  $\alpha_2$ -AR-ok [6, 7]. A cervix vonatkozásában Kovács és munkatársai [8] igazolták a funkcionálisan eltérő  $\alpha_2$ -AR altípusok jelenlétét a humán cervixben. A rendelkezésünkre álló ARC 239 lehetőséget nyújt arra, hogy segítségével megvizsgáljuk, hogy az  $\alpha_2$ -AR-ok játszanak-e szerepet a terhes patkány miometrium kontrakciók, illetve a cervix rezisztencia szabályozásában.

### Anyagok és módszerek

Az állatkísérleteket a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatetikai Bizottságának és a Csongrád Megyei Mezőgazdasági, Szakigazgatási Hivatal Élelmiszerlánc-Biztonsági és Állategészségügyi Igazgatóság engedélyével végeztük (engedélyszám: IV./01758-21/20082.)

#### *Az állatok pároztatása*

Ivarérett nőstény (180-200 g) és hím (240-260 g) Sprague-Dawley patkányokat pároztattunk. A pároztatás kezdetétől számított 4-5 órán belül a nőstény állatoktól hüvelykenetet vettünk és mikroszkóp alatt hímivarsejteket kerestünk. Amennyiben a keresés pozitív eredménnyel zárult, akkor az állatot elkülönítettük, mint 1. napos vemhes nőstényt.

#### *Uterus gyűrű-preparálás, izolált szervi kontraktilitás vizsgálat*

Kísérleteinkben késői terhes (22. nap) állatokat használtunk. Az állatok leölése után az uterusból 5 mm hosszúságú gyűrűket metszettünk. A preparátumokat karbogénnel átáramoltatott de Jongh oldatot tartalmazó, 37 °C-os szervfürdőbe helyeztük (de Jongh oldat összetétele mM-ban: 137 NaCl, 3 KCl, 1 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 12 NaHCO<sub>3</sub>, 4) majd az  $\alpha_1$ , illetve  $\beta$  hatások kiküszöbölése végett doxazozin ( $10^{-6}$  M) és propranolol ( $10^{-5}$  M) jelenlétében noradrenalin növekvő koncentrációival ( $10^{-8}$  M –  $10^{-4.5}$  M) kumulatív dózis-hatás görbét vettünk fel. Mosás és pihentetés után az  $\alpha_{2B/C}$  szelektív antagonistá ARC 239-cel (Tocris, UK) ( $10^{-7}$  M) kezeltük a szöveteket, majd ismételten felvettük a noradrenalin dózis-hatás görbéket. Az antagonistá hatására a görbe alatti terület (AUC) változásából következtettünk a kontroll AUC-hez viszonyítva. A görbék regisztrálását, az adatok rögzítését és fel-

dolgozását ISOSYS DataAcquisition System (Experimenta Kft., Magyarország) segítségével végeztük. Az eredmények statisztikai elemzését a Prism 4.0. (GraphPad Software, USA) segítségével kétmintás t-próbával végeztük.

#### *Hormonálisan indukált koraszülés modell*

A koraszüléses modellben a patkányokat Rechberger és mtsai [9] módszere szerint, a terhesség 19. napján, reggel 9 órakor 3 mg/állat szubkután mifepristonnal, majd délután 0,5 mg/állat prostaglandin E<sub>2</sub>-vel kezeltük, melynek következtében az állatok a terhesség 20. napján, reggel 9 és 10 óra között koraszültek. A vizsgálatba vont szöveteket mindig a 20 nap reggel 9 órakor távolítottuk el, és noradrenalin stimuláltuk az altípus szelektív antagonisták jelenlétében.

#### *A cervix rezisztencia meghatározása*

A 18, 20 és 22 napos terhes állat leölését követően a cervixet eltávolítottuk. A cervix két gyűrűjét különválasztottuk, a lumenbe két kampót fűztünk és a szövetet szervfürdőbe helyeztük. A szövetet a szövettartó aljához rögzítettük, felülről egy izometriás mérőfejre (SG-02, Experimenta Kft., Magyarország) akasztottuk. A kísérlet kezdete előtt a cervixet 1 órán keresztül inkubáltuk.

A cervix rezisztencia mérésekor a szövet fokozatos nyújtásra adott relaxációs válaszát vizsgáltuk. A cervixet lépcsőzetesen, 1-től 12 grammos feszítési értékig nyújtottuk. Minden egyes feszítési érték beállítását 5 perc relaxációs idő követett. A kezdeti nyújtás és a cervix rezisztencia pontos értékét S.P.E.L. Advanced Isosys Data Acquisition System (Experimenta Kft., Magyarország) szoftverrel rögzítettük. A nyújtások és relaxációk sorozata fűrészfogszerű görbét eredményezett. A kezdeti nyújtás függvényében ábrázoltuk az 5 perccel később mért tenziót, a pontokra regressziós egyenest illesztettünk. Az egyenesek meredeksége jellemzi a cervix rezisztenciáját, a nagyobb meredekség nagyobb rezisztenciát jelent.

A nyújtási teszt kezdete előtt doxazozin ( $10^{-6}$  M), propranolol ( $10^{-5}$  M) valamint az ARC 239 ( $10^{-6}$  M) jelenlétében inkubáltuk a szöveteket. A kontroll értékeket noradrenalin jelenlétében ( $10^{-5}$  M), vagy anélkül vettük fel. A szöveteket noradrenalinra nyújtási teszt előtt 5 percig inkubáltuk. Az adatokat Prism 4.0. (GraphPad Software, USA) számítógépes program segítségével értékeltük ki, az eredmények statisztikai értékelését ANOVA Newman-Keuls teszttel végeztük.

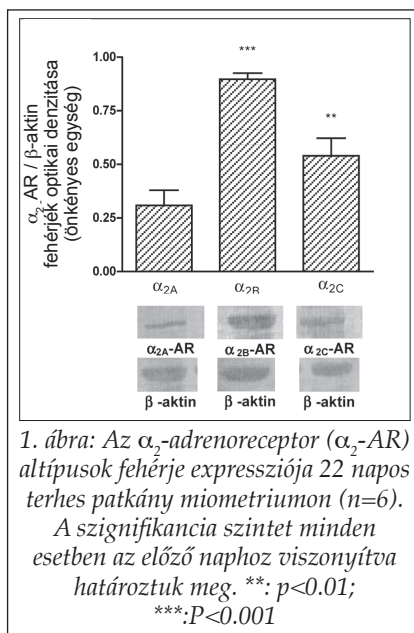
### Western-blot vizsgálatok

**Preparálás:** Az  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - és  $\alpha_{2C}$ -AR altípus protein expresszió változását a 22 napos terhes patkány uterusban, valamint 18, 20 és 22 napos mutattuk ki. A vizsgálandó szöveteket a kísérleti állatokból eltávolítottuk (n=4), majd folyékony nitrogénben lefagyasztottuk, felhasználásig -70 °C-on tároltuk.

**Western-blot analízis:** Mintánként 20  $\mu$ g fehérjét 10%-os nátrium-dodecilszulfát poliakrilamid gélen elektroforézisnek vetettünk alá. A fehérjét a nitrocellulóz membránra félszáraz blotoló eljárással átvittük. A membránokat 5%-os sovány tejpörrel 4°C-on, 0,1 % Tween tartalmazó Tris pufferben (50 mM Tris, pH 7,4, 200 mM NaCl) egy éjszakán át blokkoltuk. Mosás után a membránt szobahőmérsékleten  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ -,  $\alpha_{2C}$ -AR és  $\beta$ -aktin poliklonális antitestekkel, (Santa-Cruz Biotechnology, California, USA 1:200), blokkoló pufferben 1 órán át inkubáltuk. Az immunreaktív sávokat WesternBreeze Chromogenic Western blot immundetektáló kit (Invitrogen, Hungary) segítségével láthatóvá tettük, majd meghatároztuk a minták optikai denzitását. Az eredmények statisztikai elemzését ANOVA Newman-Keuls teszttel végeztük.

### A miometriális cAMP szint meghatározása

A mintákat izobutil-metilxantin ( $10^{-3}$  M), doxazozin ( $10^{-7}$  M), propranolol ( $10^{-5}$  M) és a vizsgált altípus szelektív  $\alpha_2$ -antagonista ( $10^{-7}$  M) jelenlétében 20 percig inkubáltuk. Ezt követően az uterus esetében noradrenalin ( $3 \times 10^{-6}$  M) 10 percig, majd forskolin ( $10^{-5}$  M) további 10 percen át stimuláltuk. A cervix esetében az inkubáció után noradrenalin, majd forskolin, vagy csak forskolin stimuláltunk. A képződött cAMP mennyiségének meghatározásához a szöveteket folyékony nitrogén alatt porítottuk, hideg 5%-os triklórecetsavval homogenizáltuk, majd 10 percen át 600 g-vel centrifugáltuk. A felülúszót vízzel telített éterrel kiráztuk, majd a vizes fázist -70 °C-on tároltuk. A minták cAMP tartalmát Enzim Immunoassay Kit (Sigma-Aldrich, Hungary) segítségével meghatároztuk, majd pmol/mg szövet egységben fejeztük ki. Az eredmények statisztikai elemzését ANOVA Neuman-Keuls teszttel végeztük.



történt szignifikáns változás.

### Eredmények

#### Western-blot vizsgálatok

Vizsgálataink igazolták, hogy mindhárom  $\alpha_2$ -AR altípus fehérje kimutatható a 22 napos terhes patkány méhizomzatból (1. ábra). Legnagyobb mennyiségben az  $\alpha_{2B}$ -AR expresszáldott, míg az  $\alpha_{2A}$ -AR fehérje optikai denzitása az  $\alpha_{2C}$ -AR-hoz képest szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. A cervix esetében vizsgálati napon igazoltuk az  $\alpha_2$ -AR altípus fehérje jelenlétét (2. ábra). A fehérje expresszió szignifikánsan megnőtt a 18. napon, illetve lecsökkent a 20. napon, míg a 22. napon nem

### Izolált szervi vizsgálatok

#### Az ARC 239 hatása az uterus kontrakciókra

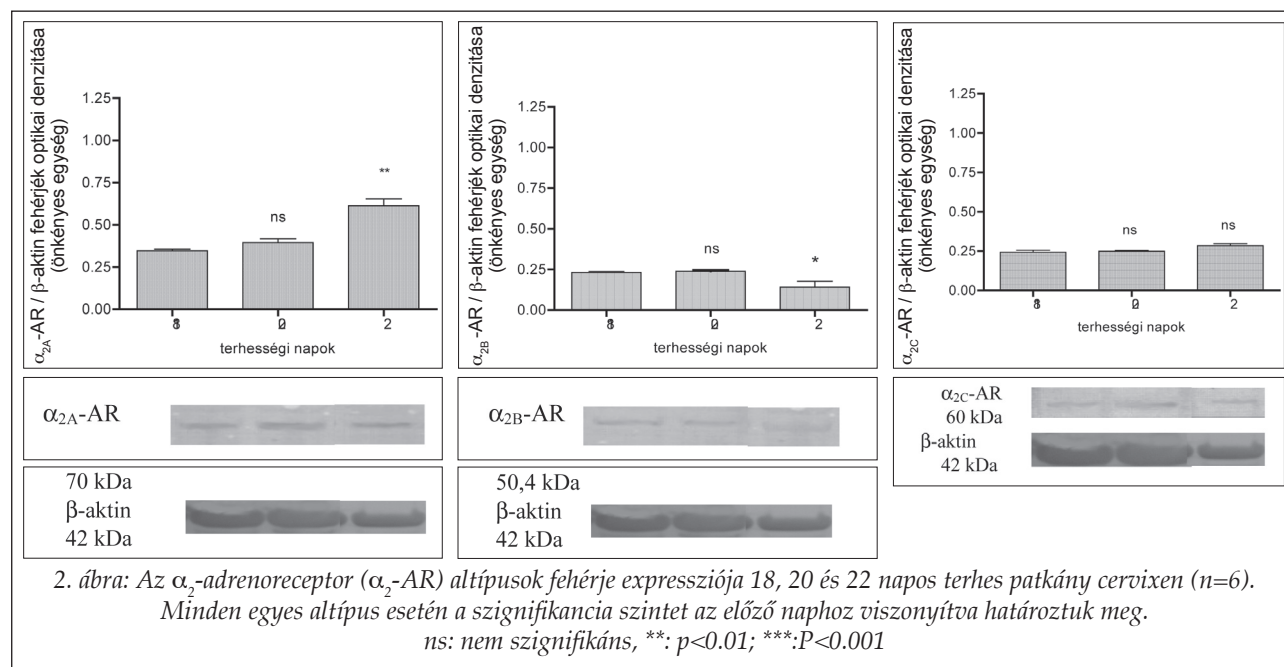
A 22 napos terhes uteruson a noradrenalin ( $10^{-8}$ - $10^{-4.5}$  M) fokozta a kontrakciókat. Az  $\alpha_{2B/C}$ -AR antagonistá ARC 239  $10^{-7}$  M koncentrációban kifejezett gátló hatást mutatott a kontroll görbéhez képest (3. ábra).  $EC_{50}$  és  $E_{max}$  értékek az I. táblázatban találhatóak.

#### Az ARC 239 hatása hormonálisan indukált koraszülés modellből származó szöveteken

A noradrenalin kiváltott kontrakció fokozás mértéke ebben a kísérleti elrendezésben elmaradt a 22 napos terhes szöveteken tapasztaltaknál. Az ARC 239 blokkolta a noradrenalin által indukált kontrakciókat (4. ábra).  $EC_{50}$  és  $E_{max}$  értékek a II. táblázatban találhatóak.

#### Az ARC 239 hatása a cervix rezisztenciára

A 18 napos terhes cervixben a noradrenalin fokozta a rezisztenciát (mindhárom  $\alpha_2$ -AR stimulációja), mely hatást az ARC 239 még tovább fokozott ( $\alpha_{2A}$ -AR stimuláció). A terhesség 20. napján a noradrenalin mind önállóan, mind pedig az ARC 239 jelenlétében nagymértékű tónuscsökkenést eredményezett. A noradrenalin és az ARC 239 nem befolyásolták a cervikális tónust a terhesség 22. napján (5. ábra).



### cAMP vizsgálatok

#### Az ARC 239 hatása a miometriális cAMP szintre

cAMP vizsgálatainkban a 22 napos terhes méhszövetben az ARC 239 szignifikánsan növelte a noradrenalin ( $3 \times 10^{-6}$  M) által stimulált szövet intracelluláris cAMP szintjét (6. ábra).

#### Az ARC 239 hatása a cervikális cAMP szintre

A terhesség 18. napján a noradrenalin kezelés szignifikánsan csökkentette az intracelluláris cAMP termelést és ugyanezt a hatást tapasztaltuk az ARC 239 jelenlétében. A 20. napon a noradrenalin cAMP növelő hatása volt, melyet az ARC 239 jelenléte nem befolyásolt. Ugyanakkor nem tapasztaltunk szignifikáns változást a cAMP mennyiségében a 22. terhességi napon (7. ábra).

### Az eredmények értékelése, következtetések

A terhesség során végbemenő folyamatok eredményeként az uterus struktúrája drámai változáson megy keresztül. A terhesség végén a fájástevékenység beindulásáig a miometrium kontraktilitása enyhén fokozódik, majd szüléskor ugrásszerűen megnő. Ezzel szemben a cervix a szülés beindulásáig ellenáll a feszítésnek és zárt marad, majd nagymértékben felpuhul, „megérik”, mely lehetővé teszi a magzat előrejutását a szülőcsatornában [10]. Az idő előtt beinduló szülési mechanizmusok gátlására új hatásmechanizmusok keresése szükséges, melyek közül egy célpont lehet az  $\alpha_2$ -adrenerg rendszer.

Western-blot vizsgálatainkban igazoltuk mindhárom  $\alpha_2$ -AR altípus jelenlétét a miometriumban és a cervixben is. Az  $\alpha_{2B/C}$ -szelektív antagonistá ARC 239 jelenlétének következményeit az intracelluláris cAMP mennyiségének változásaival párhuzamosan detektáltuk.

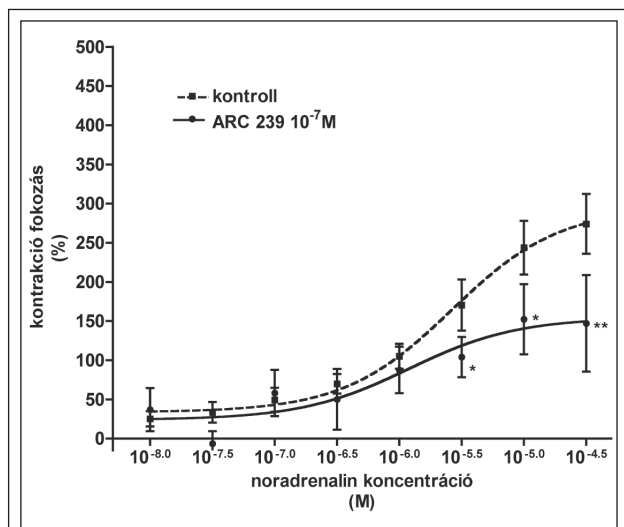
Kísérleteinkben úgy találtuk, hogy az ARC 239 jelenlétében a miometriális kontrakciókban, illetve

I. táblázat

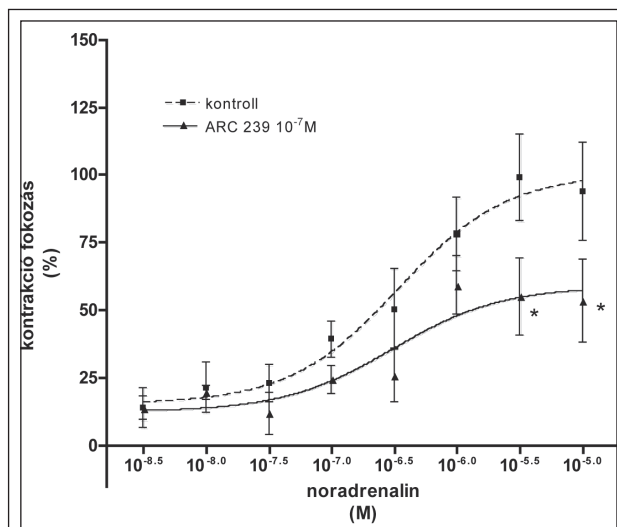
A noradrenalin uterus kontrakciót befolyásoló hatásának változása ( $EC_{50}$  és  $E_{max}$  értékek) az altípus szelektív  $\alpha_2$ -AR antagonisták ( $10^{-7}$  M) jelenlétében.

	stimulált $\alpha_2$ -AR	$EC_{50} \pm SEM$ (M)	$E_{max} \pm SEM$ (%)
noradrenalin (kontroll)	$\alpha_{2A}$ -, $\alpha_{2B}$ - és $\alpha_{2C}$ -AR	$2,6 \times 10^{-6} \pm 0,8 \times 10^{-6}$	$295,1 \pm 30,3$
noradrenalin + ARC 239	$\alpha_{2A}$ - AR	$1,2 \times 10^{-6} \pm 1,3 \times 10^{-6}$	$154,4 \pm 34,5$





3. ábra: Az  $\alpha_{2B/C}$ -adrenoceptor antagonistista ARC 239 hatása a noradrenalin-által kiváltott kontrakciókra (kontroll) 22 napos terhes patkány miometriumon *in vitro* (n=8).  
\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ .



4. ábra: Az  $\alpha_{2B/C}$ -adrenoceptor antagonistista ARC 239 hatása a noradrenalin-által kiváltott kontrakciókra (kontroll) hormon indukált koraszülés modellből származó miometriumon *in vitro* (n=8). \*:  $p < 0.05$

## II. táblázat

A noradrenalin hormon indukált koraszülés modellből származó uterus kontrakciót befolyásoló hatásának változása ( $EC_{50}$  és  $E_{max}$  értékek) az altípus szelektív  $\alpha_2$ -AR antagonisták ( $10^{-7}$  M) jelenlétében

	stimulált $\alpha_2$ -AR	$EC_{50} \pm SEM$ (M)	$E_{max} \pm SEM$ (%)
<b>noradrenalin (kontroll)</b>	$\alpha_{2A}$ -, $\alpha_{2B}$ - és $\alpha_{2C}$ -AR	$3,4 \times 10^{-7} \pm 1,6 \times 10^{-7}$	$295,1 \pm 30,3$
<b>noradrenalin + ARC 239</b>	$\alpha_{2A}$ -AR	$3,1 \times 10^{-7} \pm 1,2 \times 10^{-7}$	$58,6 \pm 8,7$

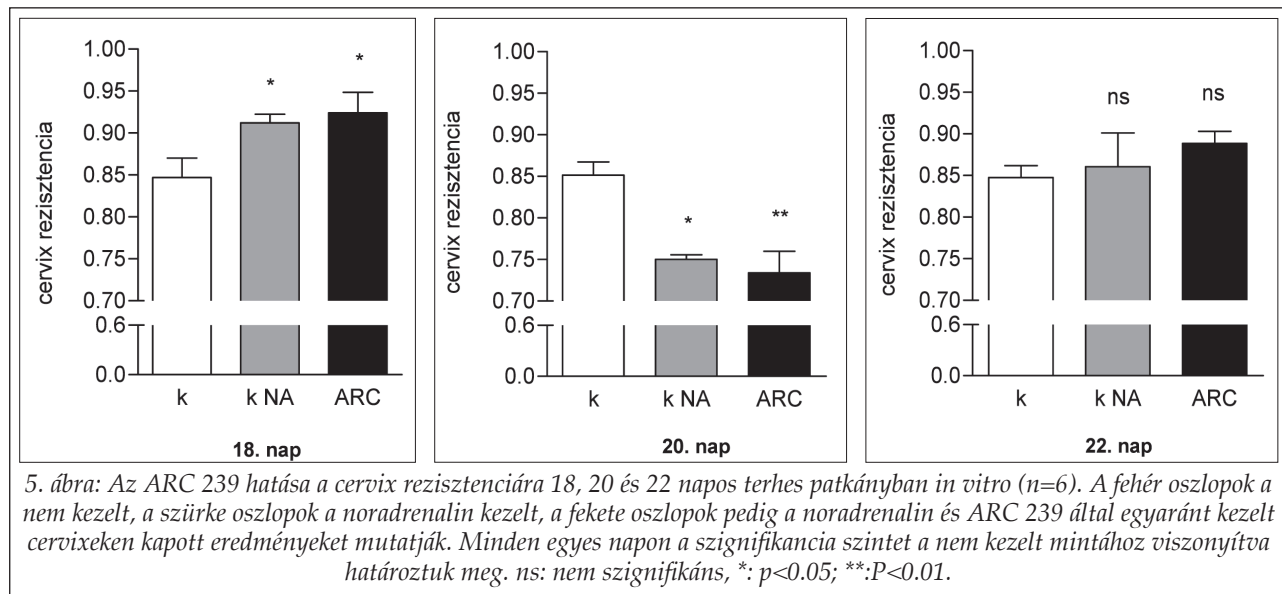
a cervix rezisztenciájában a noradrenalin hatására bekövetkezett változások teljes összhangban voltak az intracelluláris cAMP szint változásaival. Elsőként megállapítottuk, hogy az ARC 239 gátolja a noradrenalin miometrium összehúzó hatását és emeli a szöveti cAMP szintet. Így a 22. napos terhes miometrium esetében az  $\alpha_{2B/C}$  receptorok gátlása méhrelaxációt eredményez. Az ARC 239 kontrakció gátló hatása a koraszüléses modellből származó, hiperkontraktilis szövetmintákon is meggyőző volt.

A cervix rezisztencia vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a 18. terhességi napon az ARC 239 jelenlétében megnövekedett cervikális ellenállás és ezzel párhuzamosan csökkent cAMP szint, míg a 20. napon ezen hatás ellentétét figyeltük meg. Az  $\alpha_2$ -receptorok stimulációja miatt bekövetkező cAMP szint emelkedés meglehetősen ritka, ugyanakkor kimutatták, hogy patkányban a terhesség képes előidézni az  $\alpha_2$ -receptorok  $G_i/G_s$  fehérjéket aktiváló képességének megváltozását [11]. Eredményeink alapján azt feltételezzük, hogy az  $\alpha_2$ -AR altípusok (elsősorban az  $\alpha_{2A}$ -altípusok) a terhes

cervixben képesek  $G_s$  fehérjékkel is kapcsolódni. A 22. gesztációs napon a noradrenalin nem befolyásolta a cervix rezisztenciát sem önmaga, sem pedig az ARC 239 jelenlétében és nem változtatta meg a szöveti cAMP szintet sem, ami arra utal, hogy a terhesség utolsó napján az  $\alpha_2$ -AR-ok nem játszanak szerepet a cervix rezisztencia szabályozásában.

Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy *in vitro* körülmények között a 22. napos terhes és koraszülés modellből származó miometriumban az  $\alpha_{2A}$ -AR altípusokon gátló hatás mediálódik, míg az  $\alpha_{2B/C}$ -altípusok a kontrakció fokozásért felelősek. A terhes cervixben az  $\alpha_{2A}$ -AR altípus stimulációja /  $\alpha_{2B/C}$ -receptorok gátlása eltérőképpen befolyásolja a terhes patkány cervix ellenállását, mely hatás vélhetőleg a  $G_i/G_s$ -protein kapcsoltság dominancia változásának következménye.

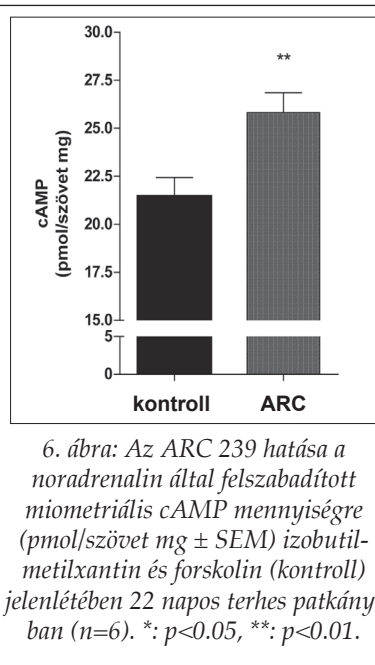
A miometrium és a cervix harmónikus működése alapfeltétele a terhesség biztonságos kihordásának. A korai fájástevékenység megakadályozására számos hatóanyaggal történtek próbálkozások, de mindezidáig jelentős áttörést nem sikerült elérni. Az



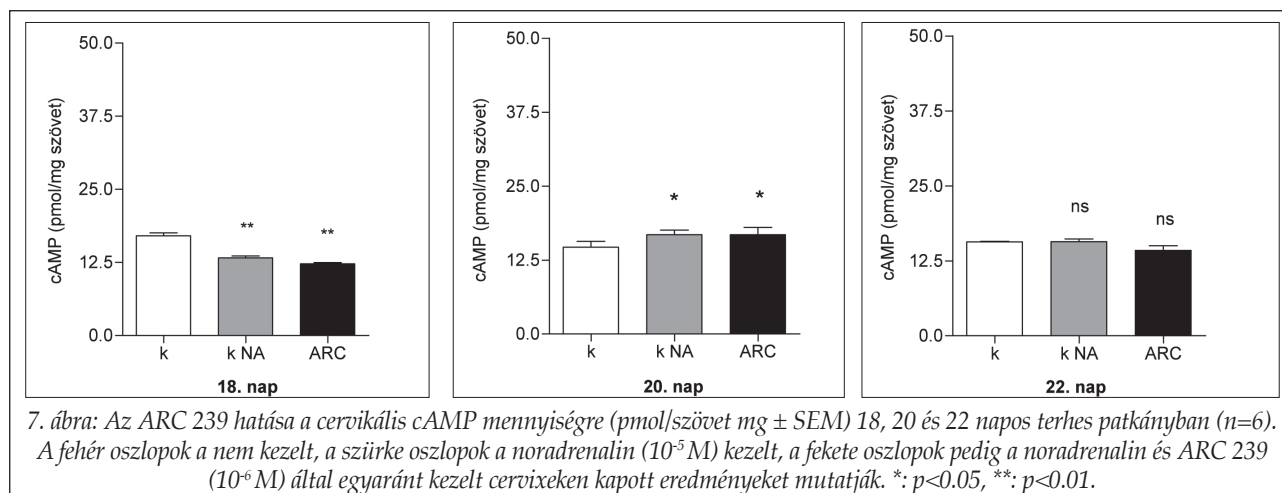
általunk vizsgált ARC 239 új perspektívát nyithat a koraszülés elleni új hatásmechanizmusok terén.

#### IRODALOM

1. Haram, K., Mortensen, J. H., Wollen, A. L.: Acta Obstet. Gynecol. Scand 82. 687-704 (2003).
2. Lopez-Bernal, A., RambyRaja R. L.: Clin. Obstet. Gynecol. 14. 133-153 (2000).
3. Renouard, A., Widdowson, P. S., Millan, M. J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 270. 946-957 (1994).
4. Cotecchia, S., Kobilka, B. K., Daniel, K. W., Nolan, R. D., Lapetina, E. Y., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J., Regan, J. W.: J. Biol. Chem. 265(1) 63-69 (1990).
5. Brede, M., Nagy, G., Philipp, M., Sorensen, J. B., Lohse, M. J., Hein, L.:



- Mol. Endocrinol. 17. 1640-1646 (2003).
6. Kyojuka, M., Crankshaw, D.J., Crankshaw, J., Berezin, I., Kwan, C.Y., Daniel, E.E.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 244, 1128-1138 (1988).
  7. Bottari, S. P., Vokaer, A., Kaivez, E., Lescrainier, J. P., Vauquelin, G.: Acta Physiol. Hung. 65. 335-346 (1985).
  8. Kovacs, L., Falkay, G.: Human Reprod. 8. 119-121 (1993).
  9. Rechberger, T., Abramson, S. R., Woessner, J. F. Jr.: Am. J. Obstet. Gynec. 175. 719-723 (1996).
  10. Mowa, C. N., Jesmin, S., Sakuma, I., Usip, S., Togashi, H., Yoshioka, M., Hattori, I., Papka, R.: J. Histochem. Cytochem. 52. 1665-1674 (2004).
  11. Mhaouty, S., Cohen-Tannoudji, J., Bouet-Alard, R., Limon-Boulez, I., Maltier, J. P., Legrand, C.: J. Biol. Chem. 270. 11012-11016 (1995).



## Fluorokinolonok *in vivo* étel-interakciós vizsgálatai

FÜREDI PETRA, PÁPAI KATALIN\*, BUDAI MARIANNA, LUDÁNYI KRISZTINA,  
ANTAL ISTVÁN ÉS KLEBOVICH IMRE

Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, Hőgyes Endre utca 7. – 1092

\*Levelező szerző: e-mail: papaik@gyok.sote.hu

### Summary

Füredi P., Pápai K., Budai M., Ludányi K., Antal I. and Klebovich I.: **In vivo effect of food on absorption of fluoroquinolones**

Although food-drug interactions have been studied extensively in recent years, in the light of the complex nature of these interactions general guideline for clinical practice can not be given. Drug interactions with food (containing multivalent metal ions or protein) can have an influence on drug absorption with widely variety of mechanism, resulting in changes in both the rate and extent of bioavailability. Food-drug interaction can be important in the clinical practice.

Studies of the interaction between food/juice and fluoroquinolones have produced conflicting results. A number of studies give evidence that fluoroquinolones forming slightly soluble complex with metal ions of food show reduced bioavailability. In the same time, concurrent ingestion of food/juice with fluoroquinolones has been shown not to interfere with their absorption to a clinically significant degree.

**Keywords:** fluoroquinolones, food-drug interaction, pharmacokinetics, milk, juice.

### Összefoglalás

Az utóbbi években a figyelem központjába került a fluorokinolon típusú gyógyszerek étel-interakciós vizsgálata. Ismert, hogy az elfogyasztott táplálék számos módon befolyásolhatja az egyes hatóanyagok hatását. Ha a farmakon az étel valamilyen összetevőjével (pl. fémion, fehérje) kölcsönhatásba lép, az nagy valószínűséggel hatást fejt ki a gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságaira, így például megváltoztathatja a tápcsatornából történő felszívódását, és klinikai hatékonyságát.

Számos tanulmány vizsgálta, hogy a fluorokinolonok a táplálék (pl. tejtermékek, gyümölcslevek) többértékű fémionjaival alacsony oldékonyságú komplexet képeznek, így csökkentve a kemoterápiás szer biológiai hasznosítható mennyiségét. Ugyanakkor olyan kutatások is napvilágot láttak, melyek szerint a tápláléknak nincs jelentős hatása a fluorokinolonok felszívódására.

Jelen cikk egy irodalmi összefoglalás az eddig leírt fluorokinolon-étel interakció *in vivo* vizsgálatairól, amely segít eligazodni, hogy mikor kell számolni klinikailag jelentős étel-interakcióval, és milyen megfontolások figyelembevételével kerülhető el a nem kívánt kölcsönhatás.

**Kulcsszavak:** fluorokinolonok, étel-interakció, farmakokinetika, tej, gyümölcslé.

### Bevezetés

A kinolonok a szintetikus antibiotikumok jelentős csoportját képezik, légúti, gasztrointesztinális és húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazhatók. A fluorokinolonok Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen egyaránt hatékony kemoterápiás szerek, amelyek a gasztrointesztinális traktusból felszívódva megfelelő vérszinttel szisztémás fertőzések kezelésére is alkalmazsak [1]. A fluorokinolonok (pl. ciprofloxacin, ofloxacin, enrofloxacin, norfloxacin) a baktérium DNS-giráz enzim gátlása terén fejtik ki baktericid hatásukat. A gátlás megakadályozza a bakteriális DNS replikációját és transzkripcióját, ezzel gyors sejthalált idézve elő [2, 3].

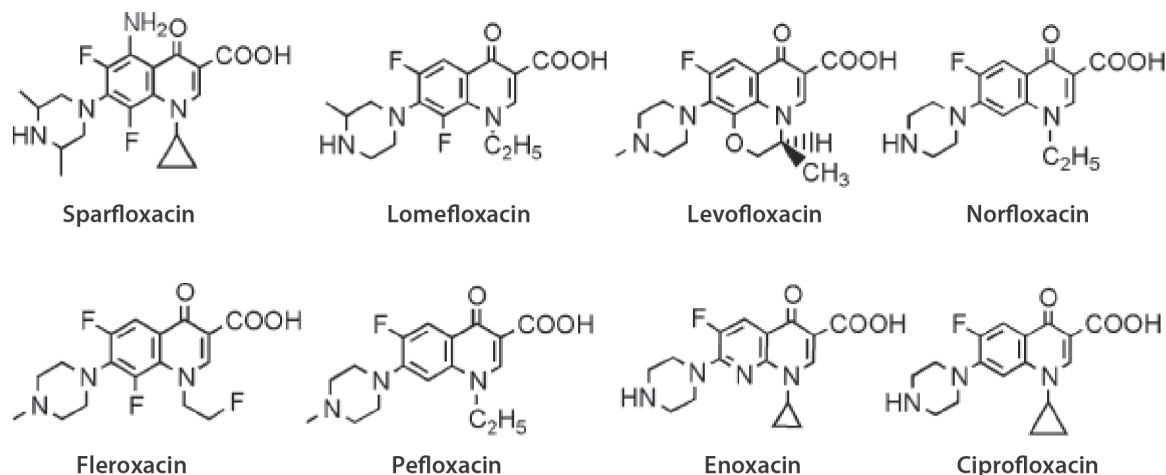
Más antibiotikumokhoz hasonlóan a fluorokinolonokat antimikrobás aktivitásuk alapján 4 generációba sorolhatjuk. Az egyes szerek farmakokinetikai tulajdonsága a generációs besorolást árnyalja [4].

A 4 generációba tartozó kemoterápiás szerek per os és intravénásan egyaránt jól alkalmazhatók. A 2. generációs fluorokinolonok igen jól szívódnak fel a béltraktusból, biológiai hasznosíthatóságuk 70-95%. A pefloxacin jelentős mértékben, a ciprofloxacin kevésbé, az ofloxacin egyáltalán nem metabolizálódik. Szöveti penetrációjuk kiváló, a szérumnál magasabb koncentrációt érnek el a legtöbb szövetben és testváladékban. Az 1. generációs fluorokinolonok még csak a Gram-negatív baktériumok ellen voltak hatásosak, ezért felhasználásuk csak a húgyúti infekciókra korlátozódott. A napjainkban forgalomban lévő származékok (2., 3., 4. generációk) azonban már jelentős szerepet töltenek be a légúti és gasztrointesztinális fertőzések kezelésében is (I. táblázat) [5].

A fluorokinolonok terápiás hatását a választott szer koncentrációja és a kezelés időtartama befolyásolja, melyet a helyes gyógyszeradagolási rend megválasztásával, az étel-interakciók figyelembevételével határozzunk meg. Magas antibiotikum-

## Fluorokinolon generációk és klinikai felhasználásuk

Generációk	Törzskönyvi indikáció
1. generáció pl.: nalidixsav, oxolinsav	Gram-negatív baktérium okozta alsó húgyúti infekció
2. generáció A pl.: norfloxacin	Gram-negatív baktérium okozta alsó húgyúti infekció vagy enteritis
2. generáció B pl.: ciprofloxacin, ofloxacin, enoxacin, lomefloxacin	Gram-negatív baktérium okozta szisztémás infekció, intracelluláris infekció
3. generáció pl.: levofloxacin, sparfloxacin	Gram-negatív baktérium okozta légúti és húgyúti infekció, Gram-pozitív baktérium okozta infekció
4. generáció pl.: moxifloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin, trovafloxacin	Gram-negatív, illetve Gram-pozitív baktérium okozta légúti, bőr- és lágyrész infekció



1. ábra: Néhány széles körben alkalmazott fluorokinolon szerkezeti képlete

szint szükséges a teljes hatás eléréséhez, hogy a fertőzés eradikációja megvalósuljon. Ehhez a baktériumok MIC (minimális inhibitor koncentráció) értékét kell fenntartani, továbbá biztosítani kell a terápiás időtartamot, hogy a baktericid hatás tartósan fennálljon [6].

A könnyebb lenyelhetőség miatt az antibiotikumokat gyakran étellel vagy tejjel és tejtermékekkel veszik be, ezzel is csökkentve a gastrointesztinális mellékhatásokat [7]. Ismeretes, hogy a gyógyszer-étel interakciók számos mechanizmus révén alakulhatnak ki, ezzel megváltoztathatják a farmakon felszívódásának hányadát és mértékét [8, 9, 10, 11]. A folyamat okozhatja fizikai-kémiai paraméterek (pl. oldékonyság) ill. biokémiai (pl. enzim indukció révén) reakciók megváltozását is.

Az utóbbi évtizedben a figyelem középpontjába

került, hogy számos fluorokinolon farmakokinetikai tulajdonsága megváltozik étellel történő együttes alkalmazáskor, míg másoké nem [12]. Humán vizsgálatok során azt tapasztalták, hogy ezen antibiotikumok terápiás hatása tejtermékekkel történő bevétel során jelentősen csökken. Ennek oka feltehetően az, hogy többértékű fémionokkal komplexet képez a 3-karboxil és 4-oxo csoportján keresztül. A kalcium-, vas-, magnézium-, cink-, alumínium és az antibiotikum komplex azonban nem képes a sejtmagba bejutva gátolni a baktérium DNS replikációt [13, 14].

## Vizsgálati előírások

A gyógyszer-étel-interakció valószínűségére és várható mechanizmusára következtethetünk a ha-



tóanyagok fizika-kémiai tulajdonságából, illetve a farmakokinetikai vizsgálatok eredményeiből. Az étel-interakciós vizsgálatok komplex természetéből fakadóan, minden esetben alkalmazható, elfogadott protokoll, klinikai gyakorlat nem ismert.

Az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) előírásokat fogalmaz meg az étel-interakciós vizsgálatok követelményeire vonatkozóan. Javaslatot tesz arra, hogyan kell a biohasznosíthatósági (bioavailability, BA) és bioekvivalencia (bioequivalence, BE) vizsgálatokat kivitelezni, illetve milyen adatokat kell nyomon követni és feltüntetni a betegtájékoztatókban. A biohasznosíthatósági és bioekvivalencia vizsgálatokat egészséges önkénteseken végzik, akik jól modellezik az átlagos populációt. A táplálék összetételének helyes megválasztásával provokálható a vizsgálni kívánt étel-interakció. Egy általánosan elfogadott ún. standard reggeli a következő összetevőket tartalmazza: két tojás, két szelet sonka, 2 szelet toast kenyér vajjal, ~100 g burgonya és 2-2,5 dl tej. Az összetételen túlmenően fontos annak térfogata és viszkozitása is. A forszírozott étel-interakciós vizsgálatok során kapott farmakokinetikai paraméterek (AUC – biológailag hozzáférhető összes mennyiség,  $C_{\max}$  – csúskonzentráció,  $t_{\max}$  – csúskonzentráció eléréséhez szükséges idő,  $t_{\text{lag}}$  – módosított hatóanyag-leadású készítmények késleltetési ideje,  $t_{1/2}$  – felezési idő) összehasonlíthatóak az éhgyomri körülmények között alkalmazott gyógyszer esetén mért adatokkal [15].

### Vizsgálatok

A témakörben végzett vizsgálatok egyrészt az étel-miszer, azon belül is a tej és tejtermékek, másrészt a különböző ásványi anyagokkal dúsított gyümölcslevek hatását vizsgálják a vizsgált farmakon farmakokinetikai paramétereire vonatkozóan.

Az étel-miszer hatásának vizsgálati eredményei azonos étel-miszerkomponensek ellenére eltérést mutathatnak. Hatóanyagtól függően az étel és a tej vagy tejtermékek jelentősen csökkenthetik a biohasznosítható hatóanyag plazmakoncentrációját.

– Finn kutatók norfloxacin felszívódásának gátlását vizsgálták 7 egészséges önkéntes bevonásával. A betegek 200 mg norfloxacin tartalmú tablettát vettek be 300 ml vízzel, tejjel ill. natúr joghurttal. A tej 360 mg, a joghurt 450 mg kalciumot tartalmazott. A vér- és vizeletminták analízisét HPLC-vel végezték UV és fluorescens detektálás mellett. A kapott farmakokinetikai paraméterek összehasonlításával megállapították, hogy a plazma maximális csúcs-

koncentrációja 50%-kal csökkent. A koncentráció-idő görbe alatti terület tej esetén 48%-kal, míg joghurt esetén 58%-kal kevesebb a vizes közegben mért értékekhez képest, azonban a csúskonzentráció eléréséhez szükséges idő nem mutatott szignifikáns eltérést. A farmakokinetikai értékek csökkenésért a kalciummal történő komplexképződés tehető felelőssé [16].

– A többértékű fémionokkal való komplexképződés igazolására kalcium-karbonát tablettá adása mellett vizsgálták a biohasznosítható norfloxacin mennyiségét. Ebben az esetben a biohasznosulás mértéke 62% volt, ami magasabb érték, mint amit a tejtermékek esetén meghatároztak. Ennek oka lehet, hogy a tejtermékek egyéb komponensei, továbbá pufferelő hatása – a gyomor pH értékének növelésével – kedvez a kelátképződési mechanizmusnak [17]. *Amsden* és munkatársai 500 mg levofloxacin tablettá biohasznosulásának mértékét vizsgálták 16 egészséges önkéntesen. A vízzel történő bevétel után, ásványi sókban gazdag reggeli és gyümölcsle, valamint tej nélküli ill. tejjel elkevert gabonapehely elfogyasztása után elemezték a farmakológiai paraméterek változását. A hozzáadott tejtől függetlenül a  $C_{\max}$  érték hasonló, nem számottevő mértékben csökkent mindkét esetben [18].

– 1991-ben *Neuvonen* és munkatársai tejtermékek hatását írták le ciprofloxacin felszívódására. Megállapították, hogy a kétértékű fémionokkal képzett komplexek miatt csökken a farmakon biológiai hasznosíthatósága. Kísérleteik során az orális adagolást követően 300 ml tejjel ill. natúr joghurttal együtt alkalmazott hatóanyag plazmakoncentrációja tejjel 36, míg joghurttal 47%-kal, a plazmakoncentráció-idő görbe alatti teljes terület 30 ill. 36%-kal csökkent [19].

– Ciprofloxacinnal is végeztek vizsgálatokat kalcium-karbonátos közegben fémionnal való kötődés bizonyítására. Ebben az esetben átlagosan 40%-kal csökkent a farmakon relatív biohasznosíthatósága [20].

– *Sahai* és munkatársai 6 önkéntesen vizsgálták az 500 mg-os ciprofloxacin tablettá biohasznosíthatóságát kalcium-karbonáttal történő bevételt követően. A kísérletek azt bizonyították, hogy az AUC értéke csökken (43%-kal), ugyanakkor a  $t_{\max}$  illetve a felezési idő értéke nem változik [21].

Az előzőekben ismertetett adatokkal ellentétben az irodalomban egyéb kísérleti eredmények is találhatók.

– *Ledergerber* és munkatársai 10 önkéntes bevonásával 12 órán keresztül követték nyomon 250 mg

ciprofloxacin mennyiségi változását vérben és vizeletben HPLC-UV detektálással. Összehasonlítva az éhgyomri és a kontinentális reggeli utáni plazma és vizelet hatóanyag koncentráció értékeit, arra a következtetésre jutottak, hogy az ételnek nincs szignifikáns hatása a ciprofloxacin biohasznosíthatóságára. Véleményük szerint a ciprofloxacin tartalmú tabletták közvetlenül étkezés után is bevehető [22].

- Lomefloxacin esetében az élelmiszerek hatóanyag felszívódásra gyakorolt hatását ausztrál kutatók vizsgálták magas szénhidrát- és zsírtartalom mellett. 400 mg hatóanyag tartalmú kapszula biohasznosulását követték nyomon plazma- és vizelet mintákból történt HPLC-fluoreszcens meghatározás segítségével. Annak ellenére, hogy a plazma csúcskoncentráció értéke körülbelül egy órával eltolódott, a felszívódott hatóanyag mennyisége jelen esetben sem változott az éhgyomri értékekhez képest [23].
- *Lehto* és munkatársai szerint a fluorokinolonok II. generációs csoportjába tartozó enoxacin szintén alkalmazható ún. standard reggelivel és tejjel. Kísérletükben 400 mg enoxacinnal kezeltek 8 egészséges önkéntest, akik a tablettát 300 ml vízzel, 300 ml tejjel, ún. standard reggelivel 300 ml tejjel és tej nélkül vették be. A HPLC-UV meghatározásból kapott plazmaértékek alapján megállapították, hogy az enoxacin felszívódásának mértékére egyik alkalmazási mód sem volt hatással. Eredményeiket azzal indokolták, hogy az enoxacin fémion affinitása alacsonyabb, mint a ciprofloxaciné vagy a norfloxaciné [24].
- *Dudley* és munkatársai ofloxacin farmakokinetikai paramétereit vizsgálták. Étél és tej felszívódási kinetikára gyakorolt hatását tanulmányozták 21 egészséges férfi önkéntes bevonásával. A plazma és a vizeletminták hatóanyag koncentrációját HPLC-UV módszerrel határozták meg. Azt tapasztalták, hogy a tej nem befolyásolja az ofloxacin felszívódásának illetve kiürülésének mértékét, míg az étel az abszorpció kezdetét és/vagy mértékét is megváltoztathatja. Az étel a maximális plazmakoncentrációt ( $C_{max}$ ) 20%-kal csökkentette az éhgyomri vizsgálatokhoz képest és a  $C_{max}$  eléréséhez szükséges idő ( $t_{max}$ ) 1 órával nőtt. Mivel az ofloxacin felszívódás mértéke és felezési ideje nem változott egyik alkalmazási mód esetén sem, megállapították, hogy a tejnek és az ételnek nincs klinikailag jelentős hatása az ofloxacin felszívódására [25].
- Trovafloxacin biohasznosíthatóságát 100 mg-os tabletták alkalmazásakor perorális és 1 órás intravé-

nás adagolás után vizsgálták. Az intravénás adagoláskor az infúzió a trovafloxacin előanyagát, az alatrofloxacint tartalmazta. A trovafloxacin átlagos biohasznosíthatósági értéke 87,6% volt. Az élelmiszer biohasznosíthatóságra gyakorolt hatását is vizsgálták. Az önkénteseket 100 mg hatóanyag tartalmú tablettával kezelték napi háromszori, étkezés előtti, ill. utáni adagolással (A és B csoport), valamint 300 mg-os tablettát orális szuszpenzió formában étkezés előtt (C csoport) alkalmaztak. Az étkezés hatására a B csoportnál mért átlagos  $C_{max}$  értéke 12%-kal csökkent, a görbe alatti terület értéke azonban nem változott az A csoporthoz képest. A C csoporthoz képest a trovafloxacin biohasznosíthatósága a B csoportnál 91,3%, míg az A csoportnál 94,5%. Az eredmények alapján megállapították, hogy az étel nem befolyásolja a trovafloxacin biohasznosíthatóságát [26].

- Brit kutatók gemifloxacin étel-interakcióját vizsgálták 21 egészséges önkéntesen. A görbe alatti terület értéke 3 és 12%-kal, míg a  $C_{max}$  értékek 12 és 14%-kal csökkentek magas zsírtartalmú étel hatására 320 mg és 640 mg hatóanyag alkalmazása során. A vizsgálatok azt igazolták, hogy dózistól függetlenül a készítmény étkezés előtt és étkezés után is alkalmazható [27].
- *Hoffken* és munkatársai ciprofloxacin és ofloxacin farmakokinetikáját és biohasznosíthatóságát vizsgálták ún. standard reggeli és különböző antacid készítmények hatására. Megállapították, hogy az étel nem csökkenti a kinolonok felszívódásának mértékét [28].
- *Bertino* és munkatársai 20 egészséges férfi és nő önkéntesen vizsgálták fleroxacin tabletták plazma szintjének változását egyszeri és többszöri adagolást követően magas zsír és kalcium tartalmú reggelivel történő bevételkor. Mindkét adagolás esetén azt tapasztalták, hogy az éhgyomri bevételhez képest a csúcskoncentráció csökkent, az ehhez szükséges időtartam megnőtt. Klinikai felhasználás szempontjából azonban a változások nem voltak számottevőek [29].
- Kanadai kutatócsoport HPLC-UV analitikai módszer alkalmazásával határozta meg humán plazma ciprofloxacin koncentrációját egyszeri 500 mg-os tabletták és szuszpenzió bevitelét követően éhgyomri ill. étkezés utáni állapotban. A vizsgálatok igazolták, hogy a két gyógyszerforma (tabletták, szuszpenzió) bioekvivalens egymással, az étel jelenléte csak kis mértékben csökkent a hatóanyag felszívódását. A változás a klinikai felhasználás szempontjából nem tekinthető számottevőnek [30].

– Vizsgálták magas zsírtartalmú ill. magas kalciumtartalmú reggeli ciprofloxacinnal farmakokinetikájára gyakorolt hatását is. 750 mg ciprofloxacinnal tartalmú tablettát vizsgálatkor nem tapasztaltak szignifikáns csökkenést még a magas kalciumtartalmú reggelivel történő együttes adás esetén sem [31].

– *Kawakami* és kutatócsoportja fluorokinolon-szukralfát interakció kialakulását vizsgálták étkezés előtti ill. étkezés utáni alkalmazás esetén. Tanulmányukban az önkénteseket ofloxacin ill. ofloxacin–szukralfáttal kezelték és éhgyomri ill. reggeli utáni bevételkor határozták meg a biohasznosíthatóságot. A mérési eredmények azt igazolták, hogy nincs különbség az étkezés előtti és utáni plazmakoncentráció értékekben. Az ofloxacin–szukralfát plazmakoncentráció értéke és görbe alatti területe 70%-kal csökkent az éhgyomri értékhez képest, míg étkezés utáni bevételkor ez a csökkenés 61% volt az ofloxacinnal történő kezelés értékeihez képest. Az ofloxacin–szukralfát interakciót nagy mértékben csökkentette az étel jelenléte [32].

Nemcsak az ételnek, hanem a multivitaminokkal dúsított gyümölcsleveknek is lehet hatása a fluorokinolonok felszívódására. Sok olyan italkészítmény van kereskedelmi forgalomban, amelyet kalciummal dúsítanak. Ezen készítmények fluorokinolonok biohasznosíthatóságára gyakorolt hatását klinikai vizsgálatokban igazolták.

– *Neuhofel* és munkatársai önkéntesek bevonásával tanulmányozták narancslében a hozzáadott kalcium hatását ciprofloxacinnal abszorpciójára. A tablettát vízzel történő bevételéhez viszonyítva a hagyományos narancslénél 23%-os csökkenést tapasztaltak a maximális koncentráció értékében, míg a kalciummal dúsított narancslé esetén a csökkenés mértéke elérte a 41%-ot. Az AUC értéke mindkét citruslé jelenlétében csökkent (22%-kal ill. 38%-kal). A farmakokinetikai paraméterek változása olyan nagymértékű, hogy a kalciummal dúsított narancslével történő alkalmazás a terápia sikertelenségét okozhatja, és akár felelős lehet a baktérium rezisztencia kialakulásáért. A hatóanyagszint csökkenéséért a többértékű fémionokkal történő komplexképződés tehető felelőssé [33].

– Levofloxacinnal egy amerikai kutatócsoport végzett vizsgálatokat. *Wallace* és munkatársai szerint levofloxacin narancslével történő alkalmazása esetén is csökken a  $C_{max}$  értéke, 14%-kal narancslével történő bevételkor és 18 %-kal kalciummal dúsított narancslé adása mellett. Ezzel párhuz-

mosan mindkét gyümölcslé jelenlétében a  $t_{max}$  értéke körülbelül 50%-kal tolódott el. A szérumban a hatóanyag koncentrációját HPLC-UV analitikai módszerrel határozták meg. Azoknál az önkénteseknél, akik a tablettát narancslével vették be, a szérumban levofloxacin koncentrációja szignifikánsan csökkent (26,36%) a vízzel történő bevételhez képest [34].

– *Amsden* és munkatársai 500 mg levofloxacin tablettát biohasznosulásának mértékét vizsgálták 16 egészséges önkéntesen. A tablettából felszívódott hatóanyag mennyiségét vízzel történő bevétel, ásványi anyagokkal dúsított gyümölcslével kombinált reggeli, illetve tej nélküli és tejjel elkevert gabonapehely elfogyasztása után követték nyomon. A hozzáadott tejtől függetlenül a  $C_{max}$  érték számottevő mértékben egyik esetben sem csökkent [35].

– *Wallace* és munkatársai gatifloxacinnal is megismételték az interakciós vizsgálatot. Kísérletükben 16 egészséges önkéntest 400 mg gatifloxacin tartalmú tablettával kezelték vízzel, narancslével vagy kalciummal dúsított narancslével történő bevétellel. A levofloxacinhoz hasonlóan a görbe alatti terület csökkent, értéke 12%-kal, a  $C_{max}$  értéke 15%-kal kisebb, míg a  $t_{max}$  értéke 38%-kal nőtt átlagosan [36].

### Következtetések

Az utóbbi években a figyelem középpontjába került, hogy az elfogyasztott táplálék jelentős hatást gyakorolhat a hatóanyagok farmakokinetikai viselkedésére, és befolyásolhatja azok biológiai hasznosíthatóságát.

Az étel-interakció bekövetkezésének lehetőségére és várható mechanizmusára a hatóanyagok fizikai-kémiai tulajdonságainak, valamint farmakokinetikai viselkedésének vizsgálatával következtethetnek. Az élelmiszerek egyes összetevőivel a felszívódást megelőzően létrejövő esetleges interakciók előrejelzésére étel-homogenizátumokkal végzett *in vitro* kioldódás vizsgálatok végezhetők. Gyógyszer-étel interakció befolyásolhatja a hatóanyagok felszívódásának mértékét, egyes gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait, végső soron a farmakon klinikai felhasználását.

A fluorokinolonok étel-interakcióját számos kutató csoport vizsgálta az elmúlt évtizedben. A vizsgálati eredményeket a II. táblázat foglalja össze. Többnyire tejtermékek, élelmiszerek és kalciummal dúsított gyümölcslevek hatását tanulmányozták különböző generációjú fluorokinolon

II. táblázat

## Fluorokinolonok étel-interakciójának összefoglalása

Fluorokinolon	Vizsgált élelmiszer	Az étel-interakciós vizsgálat eredménye
Norfloxacin	tejjel	$C_{\max}$ értéke 50%-kal, AUC 48%-kal csökkent [16]
	joghurttal	AUC 58%-kal csökkent [16]
	kalcium-karbonáttal	62%-kal csökkent a biohasznosítható farmakon mennyisége [17]
Ciprofloxacin	tejjel	36 %-os plazmakoncentráció csökkenés [19]
	joghurttal	47 %-os plazmakoncentráció csökkenés [19]
	kalcium- karbonáttal	40, 43%-os csökkenés az AUC-ben [20, 21]
	élelmiszerrel	nincs jelentős változás [22, 28, 30, 31]
	narancslével	AUC értéke 22 és 38%-kal,
	kalciummal dúsított narancslével	$C_{\max}$ 23%-kal illetve 41%-kal csökkent [33]
Lomefloxacin	magas szénhidrátú étellel	$t_{\max}$ értéke növekedett, a felszívódott hatóanyag mennyisége egyik esetben sem változott jelentősen [23]
	magas zsírtartalmú étellel	
Enoxacin	tejjel	egyk esetben sem észleltek jelentős változást [24]
	standard reggelivel	
	tejjel és reggelivel	
Ofloxacin	tejjel	nem volt számottevő változás [25]
	étellel	$C_{\max}$ értéke 20%-kal csökkent [25]
	étellel és szukralfáttal	szukralfát csökkentő hatását mérsékelte az élelmiszer jelenléte [32]
Trovafloxacin	étellel	$C_{\max}$ csökkent 12%-kal, AUC változatlan maradt [26]
Gemifloxacin	étellel	nincs szignifikáns hatás [27]
Levofloxacin	narancslé és kalciummal dúsított narancslével	a $C_{\max}$ 14 és 18%-kal csökkent [34]
	reggelivel, gabonapehellyel	elhanyagolható csökkenés tapasztalható [35]
Gatifloxacin	narancslével	$C_{\max}$ csökkent 15%-kal, $t_{\max}$ 38% nőtt [36]
Fleroxacin	magas zsír és magas kalcium tartalmú reggelivel	$C_{\max}$ csökkenése elhanyagolható [29]

antibiotikum alkalmazásakor. Irodalmi adatok alapján elmondhatjuk, hogy bár az eredmények némileg ellentmondanak egymásnak, a fluorokinolon típusú antibiotikumok a tejben, teljes közegben ill. ásványi anyagokkal dúsított gyümölcslevelekben található fémionokkal (pl. alumínium, magnézium, cink, kalcium) kis

oldékonyságú komplexet képezhetnek. Így akadályozhatják a többértékű fémionok a hatóanyag felszívódását és eljutását a hatás helyére. Ennek oka nem csak a komplexképződés, hanem részben más élelmiszeralkotók, részben pedig a keletkezett komplex vegyületek egyéb tulajdonságai is.



## IRODALOM

1. Blondeau J.M.: Clin. Ther. 21, 3-40 (1999)
2. Cozzarelli N.R.: Science 207, 953-960 (1980)
3. Gellert M., Mizuuchi K., O'Dea M.H., Itoh T., Tomizawa J.I.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 4772-4776 (1977)
4. Andriole VT.: Quinolones. In: Finch, R.G. Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds): Antibiotic and Chemotherapy 8th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003. pp. 349-373
5. Ludwig E.: A fluorokinolonok története. LAM-Tudomány, Budapest, 2004. 106-112. old.
6. Ludwig E.: Antibiotikum terápia, Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003.
7. Harris K.A., Garey K.W., Rodvold K.A.: Drug Interactions in Infectious Diseases, Humana Press, Totowa, 2005.
8. Melander A., Stenberg P., Liedholm H., Scherstén B., Wåhlin-Boll E.: Clin. Pharmacokinet. 3, 337-351 (1978)
9. Neuvonen P.J., Kivisto K.T.: Med. J. Aust. 150, 36-40 (1989)
10. Welling P.G.: Clin. Pharmacokin. 9, 404-434 (1984)
11. Yamreueewong W., Henan N.E., Fazio A., Lower D.L., Cassidy T.G.: J. Fam. Pract. 40, 376-384 (1995)
12. Huang S.-M., Lesko L.J.: J. Clinical Pharmacol. 44, 559-569 (2004)
13. Sánchez N.A., Cabarga M.M., Navaro, A.S., Domínduez-Gil Hurlé A.: Int. J. Pharm. 34, 119-125 (1994)
14. Turel I., Bukovec N., Farkas E.: Polyhedron 15, 269-275 (1996)
15. Food and drug administration center for drug evolution and research, Guidance for industry: Food-effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, Budapest, 2002.
16. Kivisto K.T., Okala-Karlsson P., Neuvonen P.J.: Antimicrob. Agents. Ch. 36, 489-491 (1992)
17. Fleming L.W., Moreland T.A., Stewart W.K., Scott A.C.: Lancet 2, 294 (1986)
18. Amsden G.W., Whitaker A-M., Johnson P.W.: J. Clin. Pharmacol. 43, 990-995 (2003)
19. Neuvonen P.J., Kivisto K.T., Lehto P.: Clin. Pharmac. Ther. 50, 498-502 (1991)
20. Frost R.W., Noe A., Shamblen E.C., Lasseter K.C.: J. Clin. Pharmacol. 45, 165 (1989)
21. Sahai J., Healy D.P., Stotka J., Polk R.E.: Br. J. Clin. Pharmac. 35, 302-304 (1993)
22. Ledergerber B., Bettex J.D., Joos B., Flepp M., Lüthy R.: Agenc. Chemother. 27, 350-352 (1985)
23. Hooper W.D., Dickinson R.G., Eadie M.J.: Antimicrob. Agents Chemother. 34, 1797-1799 (1990)
24. Lehto P., Kivistö K.T.: Br. J. Clin. Pharmac. 39, 194-196 (1995)
25. Dudley M. N., Marchbanks C. R., Flor S. C., Beals B.: Eur. J. Clin. Pharmac. 41, 469-571 (1991)
26. Teng R., Dogolo L.C., Willavize S.A., Freedman H.L., Vincent J.: J. Antimicrob. Chemoth. 39, Suppl.B. 87-92 (1997)
27. Allen A., Bygate E., Clark D., Lewis A., Pay V.: Int. J. Antimicrobs. Agents 16, 45-50 (2000)
28. Hoffken G., Lode H., Wiley R., Glatzel T.D., Sievers D., Olschewski T., Borner K., Koeppe T.: Rev. Infect. Dis. 10, 138-139 (1988)
29. Bertino J.S., Jr, Nafziger A.N., Wong M., Stragand L., Puleo C.: Antimicrob. Agents Chemother. 38, 499-503 (1994)
30. Shah A., Liu M.C., Vaughan D., Heller A.H.: J. Antimicrob., Chemoth. 43, 49-54 (1999)
31. Frost J.D., Carlson, A.J., Dietz, A., Heyd, J.T.: J. Clin. Pharmac. 29, 953-955 (1989)
32. Kawakami J., Kotaki H., Seino T., Sawada Y., Iga T., Matsuse T., Fukuchi Y., Orimo H.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 47, 67-69 (1994)
33. Neuhofer A.L., Wilton J.H., Victory J.M., Hejmanowsk L.G., Amsden G.W.: J. Clin. Pharmacol. 42, 461-466 (2002)
34. Wallace A.W., Victory J.M., Amsden G.W.: J. Clin. Pharmacol. 39, 127-153 (2000)
35. Amsden G.W., Whitaker A-M., Johnson P.W.: J. Clin. Pharmacol. 43, 990-995 (2003)
36. Wallace A.W., Victory J.M., Amsden G.W.: J. Clin. Pharmacol. 43, 92-96 (2003)

[Érkezett: 2009. június 2.]

## A gyógyszerhamisítás, mint egészséget veszélyeztető világjelenség

HORGOS JÓZSEF, BARTUS GÁBOR, SZENTE VIRÁG, HANKÓ BALÁZS, ZELKÓ ROMÁNA\*

Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest, Högyes E. u. 7-9. – 1092

Levelezési cím: \*e-mail: zelrom@gytk.sote.hu

### Summary

Horgos, J., Bartus, G., Sente, V., Hankó, B., Zelkó, R.: *Counterfeiting of medicines, as a life threatening world tendency*

Application of counterfeit medicines is extremely dangerous, because neither their quality, nor their efficacy and the circumstances of their preparation are known. The most effective and well-known fight against counterfeit medicines is the assurance of closed medicine supply chain. In the present study beside the review of the anti-counterfeiting technologies, combined oral contraceptives purchased out of pharmacy were examined from the point of counterfeiting. Based on the results of the study it could be concluded that the medicines contained the correct ingredients, but the examined products were not marketing authorized in Hungary.

**Key-words:** counterfeit medicines, closed medicine supply chain, combined oral contraceptives, organoleptic examination, FT-IR spectroscopy

### Összefoglalás

A hamisított gyógyszerek alkalmazása nagyon veszélyes, mert sem a minőségük, sem a hatásuk, sem gyártási körülményeik nem ismertek. A hamisított gyógyszerek elleni küzdelem jelenleg leghatékonyabb és legismertebb formája a gyógyszer-kereskedelmi lánc zártságának biztosítása. Jelen tanulmányunkban a gyógyszerhamisítás elleni technológiák ismertetése mellett, zárt gyógyszerellátási láncon kívüli értékesített orális fogamzásgátló készítményeket vizsgáltunk. Eredményeink alapján megállapítható volt, hogy a gyógyszerhamisításnak azzal a módjával állunk szembe, amikor a gyógyszer ugyan az eredeti összetevőket tartalmazta, de Magyarországon nincs érvényes forgalomba hozatali engedélye.

**Kulcsszavak:** gyógyszerhamisítás, zárt gyógyszerellátási lánc, kombinált orális fogamzásgátlók, organoleptikus vizsgálat, FT-IR spektroszkópia

### Bevezetés

A bevált, nagy presztízsnak örvendő márkák mögött felsorakozó termékek hosszú évek óta nem képesek elkerülni, hogy előbb utóbb ne essenek a hamisítás áldozatává. A kiváló minőség biztosítása mellett az elengedhetetlen fejlesztési, termék-bevezetési, illetve piacon tartási költségek sok terhet róhatnak egy-egy gyártóra a versenytársak keresztútjában. A hamisítók számára igen nagy könnyebbséget jelent ezek megkerülésével betörni a piacra. A ruházati cikkek, illatszerek hihetetlen professzionizmussá fejlődött hamisítását követően a hamisítók értelemszerűen egy még jobban jövedelmező, régi nagy termékmárkákat felsorakoztató iparágat, a gyógyszeripart célozták meg. Ezzel a tevékenységgel a szellemi termék bitorlása, és a jelentős anyagi károkozásokon felül, az emberek egészsége került világszerte veszélybe.

A WHO (World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet) 1982 óta gyűjt adatokat a hamis gyógyszerekről. Először részletesen az 1985-ben, Nairobiban tartott racionális gyógyszerhasz-

nálatról szóló WHO konferencián tárgyalták a gyógyszerhamisítás problematikáját [1]. A FIP (International Pharmaceutical Federation, Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség) a WHO-val közösen 2003-ban megalapította az IMPACT-ot (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce, Nemzetközi Gyógyszerhamisítás Ellenőrző Munkacsoport), mely hivatott a probléma folyamatos monitorozására [2]. Az utóbbi évek egyik felmérése szerint a világ gyógyszerpiacán levő gyógyszerkészítmények 10%-a hamisított [3]. A WHO és a FIP következő lépésként a gyógyszerhamisítás definíciójának magalkotását szorgalmazta: „a hamisított gyógyszert szándékosan, tisztességtelenül, haszonszerzés céljából, forrására, tartalmára való tekintettel félreszignálták”. A hamisítás mind generikus, mind pedig originális gyógyszerekkel előfordulhat; a hamisítás magában foglalhat kifogástalan, vagy rossz anyagokat tartalmazó álgógyszereket, hatóanyag-tartalom nélküli, vagy hatástalan „hatóanyagot” tartalmazó, továbbá félreszignált csomagolású álgógyszereket [4].

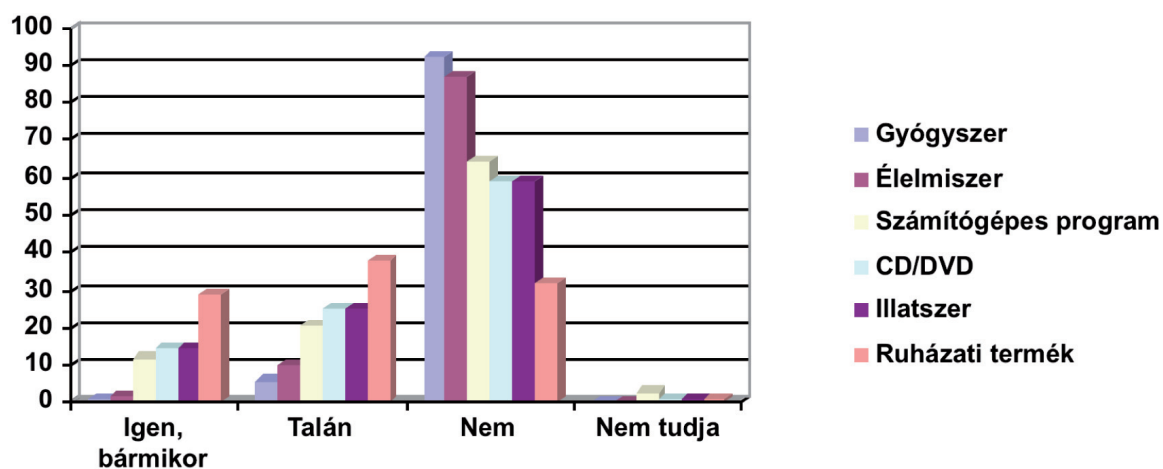
A megfogalmazás később pontosításra szorult, mivel a nyilvánvalóan hamis termékek mellett megjelentek a szubstandard, illetve bomlott hatóanyag-tartalmú gyógyszerek. A *szubstandard gyógyszerek* legitim gyártó által előállított eredeti készítmények, melyek gyártási hibából adódóan kevesebb vagy több aktív hatóanyagot tartalmazhatnak a csomagoláson feltüntetett értéknél, és a minőségellenőrzés során nem kerültek kiszűrésre. A *bomlott gyógyszerek* eredetileg jó minőségű gyógyszerekből származtathatóak, melyek fény, hő, illetve nedvesség hatására bomlást szenvedtek. Nehéz, viszont igen fontos a megkülönböztetésük a szubstandard gyógyszerektől, a bomlástermékek miatt. Továbbá a lejáratí időn túleső készítmények is bomlottnak tekinthetők [5].

A hamisított gyógyszereket főként Ázsiában és Közép-Amerikában állítják elő, kihasználva a hatósági szabályozások gyengeségét. Az értékesítés leginkább az Egyesült Államokban, a Karib-térségben és Ázsiában üzemelő illegális on-line gyógyszerkereskedőkön keresztül folyik világszerte. Míg a gyártók lokalizálása egyszerűbb, a honlapot üzemeltető on-line kereskedőké igen nehéz, a szűkségszerű, folyamatos székhelyváltoztatások miatt. Termékeiket spam-ek segítségével erőszakosan reklámozzák, megkerülve a fejlett országok zárt gyógyszer-kereskedelmi rendszerét, azokat a betegekig postai úton juttatják el. Palettájuk sokszínű, de főként életmódgyógyszerekkel kereskednek, például a testsúlycsökkentő, a hajhullás elleni és az erekciós problémák kezelésében alkalmazott készítményekkel. A hamisítók kedvelt termékei közé

tartoznak még a narkotikumok és a szorongásra, alvászavarra, depresszióra alkalmazott pszichotróp szerek. Végül majdnem minden olyan terméket megpróbálnak hamisítani, amelyek esetében nagyobb a kereslet, mint a kínálat. Sokszor így jutnak el a malária-sújtott vidékekre is aktív hatóanyag nélküli, malária-ellenesként kínált készítmények. (Egyes on-line kereskedők vámügyi elközbzás esetén is garanciát vállalnak a termék kézbesítésére.)

Az illegális on-line gyógyszer-kereskedelem viszsaszorítása érdekében országonként eltérő módszereket alkalmaznak. Az államok egy része szigorú szabályozást vezetett be: hatósági engedélyhez kötik az on-line gyógyszer-értékesítést, a jogsértőket több év szabadságvesztéssel és komoly pénzbírsággal büntetik. Egyes országok az internet-szolgáltatókat kötelezik az illegálisan működő honlapok megszüntetésére, mások pedig megtiltják az interneten vásárolt gyógyszerek postai szolgáltatással való kézbesítését. Léteznek olyan országok is, ahol tiltott az on-line gyógyszer-kereskedelem. Az elmúlt években az Egyesült Államok, valamint néhány európai ország, köztük Hollandia és Belgium jelentős előrelépést ért el az illegális on-line gyógyszer-kereskedelem elleni küzdelemben. Ugyanakkor a probléma kezelése viszonylag lassú és nehézkes folyamat, hiszen a megfelelő módszer megtalálása, ezek jogszabályi formájának kialakítása és elfogadtatása, majd a gyakorlatban való megvalósítása időigényes.

Magyarországon a hamisított gyógyszerekkel kapcsolatos szakmai hatósági feladatokat az Or-



1. ábra: Vásárlási hajlandóságot felmérő kérdőív válaszainak százalékos megoszlása hamis vagy bizonytalan forrásból származó, az eredetinel lényegesen olcsóbb termék választására vonatkozóan [7]

szágos Gyógyszerészeti Intézet látja el [6]. A hamis gyógyszerekkel kapcsolatos kormányzati szintű tevékenység részeként megalkotott legfontosabb dokumentum az „Új rend és szabadság” programért felelős kormánybiztos kinevezéséről és feladatairól szóló 1074/2007. (X. 1.) Korm. határozat módosításáról szóló 1002/2008. (I. 25.) Korm. határozat. A kormányhatározat, amely 2008. február 1-jén lépett hatályba, egyfelől kibővítette az „Új rend és szabadság” programért felelős kormánybiztos hatáskörét a szellemi tulajdon védelme érdekében teendő feladatokkal, másfelől pedig létrehozta a Hamisítás Elleni Nemzeti Testületet (a továbbiakban: HENT), amely testület – javaslattevő, véleményező és tanácsadói feladatokat ellátó szervként – segíti a kormánybiztost a szellemi tulajdon védelmével összefüggő új feladatainak ellátásában. A stratégia három pillérének egyike a gyógyászati készítmények, növényvédő szerek iparágat érintő hamisítványok kontrollja.

Magyarország érintettsége a 10%-os világszintű előfordulási gyakoriságot tekintve nem elhanyagolható. Az internetes vásárlás egyre elfogadottabbá válása más mederbe tereli a vásárlói szokásokat. Nyilvánvalóan hamis gyógyszerek vásárlásával kapcsolatban jelenleg nagyon meggondoltak a magyar emberek [7], míg bizonyos termékek esetében tudatos a hamisított termék vásárlása (1. ábra).

### Hamisítás elleni technológiák

A jelenleg alkalmazott technológiák között találjuk az RFID-t (Radio Frequency Identification, rádiófrekvenciás azonosítás), a különböző nanotechnológiát alkalmazó kódolásokat, mint track-and-trace termékkövetési alkalmazást, melyek segítségével követhető a gyógyszer a gyógyszerellátási lánc egészen át.

Az RFID technológia eszközét a gyógyszercsomagoláson helyezik el, de magába a készítménybe nem integrálják és a betegekig már el sem jut, így nem tekinthető tökéletes módszernek. Az Európában széles körben alkalmazott, sorszámmal ellátott bliszterezési módszer sem tökéletes a gyógyszerellátási lánc biztonságának fenntartása szempontjából. A másodlagos csomagoláson alkalmazott azonosítási módszerek az első átcsomagolásig nyújtanak tulajdonképpen védelmet [8].

Az abszolút biztonságot egy többrétegű védelmi eljárással lehet elérni, melynek részét kell hogy képezze a csomagoláson elhelyezett védelmi technológia, illetve ezt kiegészítve a készítménybe épített azonosító, mely egyértelműen igazolja az eredetet.

A szilárd gyógyszerek esetében már léteznek ilyen azonosítók.

A mikro-címke technológia (a filmtabletták és kapszulák felszínébe inkorporálva, szabad szemmel nem látható kódolt címke) szolgáltat adatot a szilárd készítmény eredetéről, amelynek vizsgálata egy kézi szkennel segítségével, a készítmény épségét megőrizve végezhető. Minden címke egyedi ujjlenyomat az őt hordozó gyógyszerrel, így lehetetlen a hamisítás. A címke tartalmazhatja a gyártó nevét, logóját, alfanumerikus kódot, vagy éppen a nemzeti gyógyszerkódot (NDC-t, National Drug Code). Továbbá lehetőség nyílik a jövőben arra, hogy ez a címke valamilyen azonosító jellel kapcsolódjon a saját külső csomagolásához, ezzel teljesen biztosítva a csomagoláson feltüntetett dózis hitelességét a betegek számára. A mikro-címke technika több cég (Colorcon Inc., Adhesives Research, Inc. v – ARmark™ Authentication Technologies) közös fejlesztése [9].

Egyedi tabletták készítésével lehetőség nyílik a hamisítók dolgának megnehezítésére, illetve arra, hogy a különböző gyógyszereket a betegek össze ne tévezzék. Több gyártónál tapasztalható, hogy a tablettákon feltüntetik a gyártót, a gyártói nevet, illetve egyedi alakú és színű tablettákat készítenek, és természetesen ezeket a külső jegyeket le is védik.

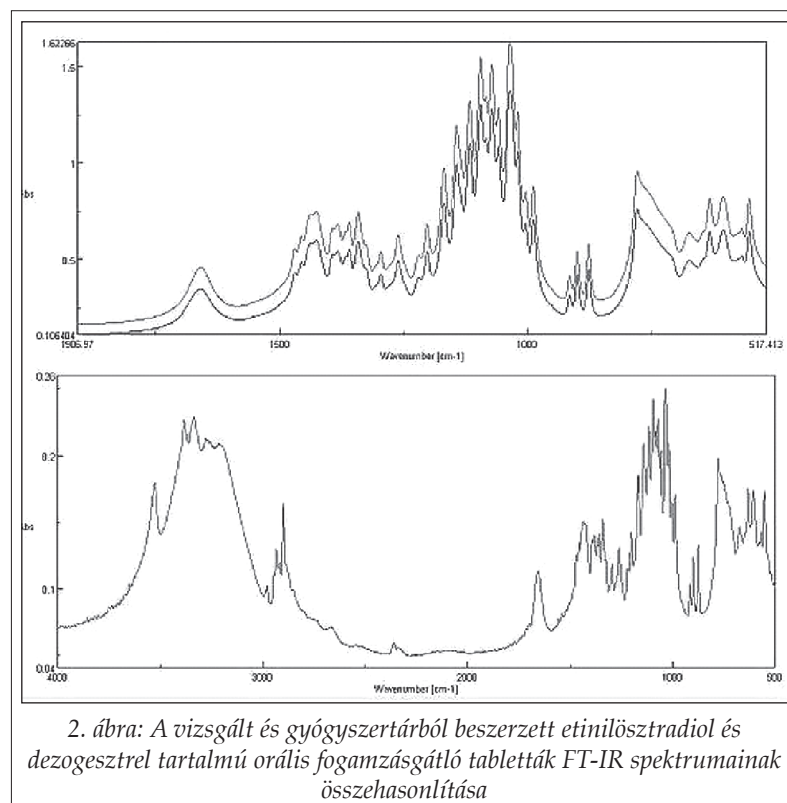
Organoleptikus vizsgálatok elvégzésével a gyengébb hamisítványok kiszűrhetőek. A tabletták bevonatainak színkódját, illetve bevonási eljárását nem ismerik a gyógyszerhamisítók. A matt, illetve gyöngyházfestési technológiák reprodukálása pedig még nagyobb terhet jelent számukra. Az eredeti faltkartonokon a gyártói név, logó és hatóanyag tartalom nagy felbontású, mindig kiváló nyomdai minőségű, és bizonyos készítmények esetében dombornyomott. A beteg tájékoztató papír sűrűsége, formai követelménye is gyártónként különböző lehet. A hamisítványokat az eredeti készítménnyel összehasonlítva jól láthatóak ezek a különbségek.

A hamisítások számának folyamatos bővülését tekintve a csomagolási védjegyek mellett a tablettákon alkalmazható formai, illetve adott esetben kódolási lehetőségek megfontolhatóan kis költséget jelentenek az eredeti gyártók számára termékük, jó megítélésük és profitjuk védelme érdekében.

### Vizsgálati módszerek

Magyarországon a zárt gyógyszerellátási láncon (gyártó-nagykereskedő-gyógyszertár) kívül értéke-





sített fogamzásgátlókat vizsgáltunk a gyógyszerhamisítás szempontjából. Utcán vásárolt, etinilösztadiol és dezogesztrel tartalmú orális kombinált fogamzásgátló készítményeket választottunk ki.

A gyártó referenciamintáival való *organoleptikus* összehasonlítást választottuk a gyógyszerek eredetének igazolására. A gyártási szám és a lejárati idő hitelessége és nyomdai minősége volt az elsődleges szempont, majd a bliszterek hátlapjainak színének szerinti összehasonlítása következett.

#### FT-IR spektroszkópiás vizsgálat

A vizsgált és referenciaként gyógyszerháztárból beszerzett etinilösztadiol és dezogesztrel tartalmú orális fogamzásgátló tablettákat porítottuk, kristályos KBr-dal hígítottuk, majd az így kapott porkeveréket pasztilláztuk. 8 mm átmérőjű pasztillákat készítettünk, 7 t présőmeget alkalmazva. A minták infravörös spektrumát JASCO FT/IR-4200 spektrométeren határoztuk meg 4000–400 cm<sup>-1</sup> hullámszámon.

#### Eredmények és értékelés

Mind az öt vizsgált esetben hiányzott a faltkarton és a betegájékoztató. A blisztereken lévő szövege-

zésből lehetett következtetni arra, hogy nem Magyarországon forgalmazott termékekről van szó. Egy esetben nem volt lehetőség a referenciamintával való összehasonlításra, a gyártási szám hiánya miatt. Az így kiszűrt készítmény FT-IR spektrumát, referencia hiányában, más gyártási számú, de azonos összetételű fogamzásgátló tabletták spektrumával hasonlítottuk össze. A 2. ábra szemlélteti az FT-IR spektrumokat. Az egyes készítmények spektrumai egymást átfedték, így megállapítható volt, hogy azonos összetételű készítményekről van szó. A vizsgálat alapján elmondható, hogy a gyógyszerhamisításnak azzal a módjával állunk szemben, amikor a gyógyszer az eredeti minőségű és mennyiségű hatóanyaggal rendelkezik, de Magyarországon nincs érvényes forgalomba hozatali engedélye, ezért legális csatornákon keresztül nem juthat el a fogyasztókhoz.

#### IRODALOM

1. <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/> [2009. 05. 28.] Counterfeit medicines
2. [http://www.fip.org/www/index.php?page=menu\\_counterfeitmedicines](http://www.fip.org/www/index.php?page=menu_counterfeitmedicines) [2009. 05. 28.] FIP and counterfeit medicines
3. <http://www.who.int/impact/about/en/> [2009. 05. 18.] WHO IMPACT Counterfeit Medicines: an update on estimates (15 November 2006)
4. <http://apps.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s2276e/s2276e.pdf> [2009. 05. 18.] WHO MD, 1999; Wondemagegnehu E. Counterfeit and substandard drugs in Myanmar and Viet Nam.
5. Newton P.N., Lee S.J., Goodman C., Fernández F.M., Yeung S., et al.: Guidelines for Field Surveys of the Quality of Medicines: A Proposal. PLoS Med 6(3): e1000052. doi:10.1371/journal.pmed.1000052 (2009)
6. <http://www.ogyi.hu/gyogyszerhamisitas/> [2009. 05. 28.] Gyógyszerhamisítás
7. [http://www.hamisitasellen.hu/hu/system/files/hent\\_hamisitas\\_tanulmany.pdf](http://www.hamisitasellen.hu/hu/system/files/hent_hamisitas_tanulmany.pdf) [2009.05.25.] Hamisítás Magyarországon, HENT Kutatási jelentés, 2009. április.
8. <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2008/068.html?page=print> [2009.05.25.] Flank S.: Anti-counterfeiting and NIR: A Hong Kong Diary. Pharma Manufacturing (2008)
9. <http://www.ptemag.com/pharmtecheurope/data/articlestandard//pharmtecheurope/522008/572962/article.pdf> [2009. 05. 18.] Building a multilayered shield to combat rising prescription drug counterfeit



## Szerzői útmutató

Az *Acta Pharmaceutica Hungarica* a gyógyszerészeti tudományok területéről közöl eredeti, kísérletes kutatómunka eredményeit bemutató közleményeket, de fórumot biztosít összefoglaló és nem kísérletes (történeti, szervezési) tanulmányok, valamint Ph.D. és D.Sc. értekezések téziseinek közlésére is.

Hazai kutatóhelyek vagy olyan szerzői kollektívák magyar nyelvű kéziratait közöljük, ahol az első szerző magyar. Lehetőség van külföldi folyóiratban már megjelent, kiemelkedő jelentőségű közlemények magyar nyelvű változatának közlésére is, az első megjelenés időpontjától számított egy éven belül, az első közlés bibliográfiái adatainak megjelölésével.

### Közlésre elfogadunk:

1. *Összefoglaló közleményeket*, legfeljebb 25 gépelt oldal terjedelemben. Ezek megírására általában a szerkesztőbizottság felkérésére kerülhet sor, illetve az erre irányuló szándékot célszerű előzetesen egyeztetni a szerkesztőbizottsággal.

2. *Közleményeket*, legfeljebb 12 gépelt oldal terjedelemben. Az ábrák és táblázatok együttes száma maximálisan 10 lehet.

3. *Rövid közleményeket*, legfeljebb 4 gépelt oldal terjedelemben (összesen legfeljebb 4 ábra és táblázat). A közlemény megjelenési sorrendjében a rövid közlemények előnyt élveznek.

4. *Ph.D. értekezések összefoglaló közleményét*, legfeljebb 25 oldal terjedelemben.

Feleslegesen nagy terjedelmű dolgozatok esetében a szerkesztőbizottság fenntartja magának a jogot arra, hogy a lektori javaslatok alapján a szerzőt felkérje dolgozatának rövid közleménnyé való átdolgozására.

### A kézirat elkészítésének módja:

#### a) Általános szempontok

A kéziratot elektronikusan, csatolt file-ként kell a felelős szerkesztő e-mail címére elküldeni: zelrom@gytk.sote.hu

A táblázatokat külön file-ként, címmel és római sorszámmal ellátva készítjük.

Az ábrák és egyéb illusztrációk olyan színvonalon készüljenek, hogy azok nyomdai szerkesztésre alkalmasak legyenek. Az ábrákat külön file-ként kell csatolni, az elnevezésben az ábraszámokat fel kell tüntetni. Javasolt formátum: jpg, tiff.

Az irodalmi hivatkozásokat külön, a hivatkozások sorrendjében közöljük. A hivatkozási számot a szövegben tegyük szögletes zárójelbe.

#### A hivatkozások módja:

##### Folyóiratcikk:

1. Revelle, L. K., Musser, S. M., Rowe, B. J., Feldmann, I. C.: J. Pharm. Sci. 86, 631-634 (1997)

##### Szakkönyv:

2. Gyarmati L., Rácz I., Plachy J., Csontos A.: A gyógyszer-technológia és biofarmácia kémiai ellenőrző módszerei. Medicina, Budapest, 1982. 147-152. old.

##### Könyvfejezet:

3. Ariens, E. J.: Racemates – an impediment in the use of drugs and agrochemicals. In: Krstulovic, A.M. (ed): Chiral Separations by HPLC. Ellis Horwood, Chichester, 1989. pp. 31-68.

#### Szabadalom:

4. U.S. Pat. 3 425 422 (1984)

#### Konferencia-előadás:

5. Duncan, R.: Polymer therapeutics: Targeting drugs and genes to tumours. 6<sup>th</sup> European Congress of Pharmaceutical Sciences. Eur. J. Pharm. Sci. 11, (2000) S1-S2.

*Internetes hivatkozás:* teljes URL-cím a keresőablakból ki-másolva és az elérés dátuma az alábbiak szerint:

6. <http://www.eum.hu/main.php?folderID=3746&objectID=6000268> [2008. 08. 05.] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja - Gyógyszeres fájdalomcsillapítás és gyulladásátlás a reumatológiai betegségekben.

Az idegen orvosi kifejezések helyesírásában Fábíán P. és Magasi P.: Orvosi helyesírási szótár. Akadémiai Kiadó, 1992. legyen az irányadó, a kémiai kifejezések nevezéktanára és helyesírására vonatkozóan pedig Erdey-Grúz T. és Csányi P.: A kémiai elnevezés és helyesírás szabályai. Akadémiai Kiadó, 1972.; F. Csányi P., Fábíán P. és Hőnyi E.: Kémiai helyesírási szótár. Műszaki Kiadó, 1982.; valamint F. Csányi P. és Simándi L.: Szervetlen kémiai nevezéktan. Magyar Kémikusok Egyesülete, 1995.

A mértékegységek megjelölésében az SI-mértérendszer szabályai az irányadók.

#### b) A kézirat felépítése

A kézirat szerkesztéséhez a következő beosztást kérjük:

A *dolgozat címe* (esetleg alcíme).

A *szerző(k) teljes neve* (tudományos fokozatok nélkül), a szerkesztősséggel kapcsolatot tartó szerző neve csillaggal megjelölve.

A szerző(k) *munkahelye* teljes postai címmel, valamint a *levelező szerző e-mail címe*.

A *dolgozat magyar nyelvű összefoglalása*.

A magyar nyelvű összefoglalás terjedelme a dolgozat hosszától függően 10-20 sor legyen és az általános megfogalmazások kerülésével tartalmazza a dolgozat legfontosabb, konkrét megállapításait.

*Kulcs-szavak:* A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcs-szó megadása.

A dolgozat *címe angol nyelven*, a szerző(k) neve (keresztnevek rövidítve).

*Angol nyelvű összefoglalás.*

*Bevezetés*, amely tartalmazza a munka célkitűzéseit, valamint a vizsgálatok előzményeiből és irodalmi háttéréből annyit, amennyi a dolgozat megértéséhez és értékeléséhez szükséges.

*Key-words:* A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcs-szó angol nyelvű fordítása.

*Kísérleti rész*, amely tartalmazza a felhasznált eszközök és anyagok, valamint a kidolgozott módszerek pontos leírását.

#### Eredmények.

A dolgozatok csak a leírt módszerek teljesítőképességét megfelelően dokumentáló adatokkal fogadhatók el. Ezek megadásánál használjuk a matematikai statisztika korszerű módszereit.

Az *eredmények értékelése*.

*Ábracímek.*

*Következtetések.* Az utóbbi két fejezet összevonható az *Eredmények* c. fejezettel.

Az esetleges *köszönetnyilvánítások*.

*Irodalomjegyzék.*

